

Dietlind Uta Bartsch

VERGLEICHENDE BEURTEILUNG DER PAH
(PARAAMINOHIPPURSÄURE)-ELIMINATION BEI
FALLENDEN PLASMASPIEGEL MIT DER METHODE
NACH DOST UND UHLMANN IM VENÖSEN BLUT
UND EINER MIKROMETHODE NACH KALANT IM
CAPILLARBLUT

Frankfurt am Main 1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität
Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. F. Hoff)

VERGLEICHENDE BEURTEILUNG DER PAH (PARAAMINOHIPPURSAURE)-
ELIMINATION BEI FALLENDEN PLASMASPIEGEL MIT DER METHODE
NACH DOST UND UHLMANN IM VENÖSEN BLUT UND EINER MIKRO-
METHODE NACH KALANT IM CAPILLARBLUT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Dietlind Uta Bartsch
aus Breslau
Frankfurt am Main

1962



Dekan: Prof. Dr. W. Krücke
Referent: Prof. Dr. R. Heintz
Korreferent: Prof. Dr. J. Frey
Mündliche Prüfung: 30. Nov. 1962

Inhalt:
=====

A. Einleitung

B. Die Mikromethode nach Kalant zur Bestimmung der PAH-Elimination im Capillarblut

1. Grundlagen der Methode
2. Ergebnisse der Methode und ihre Bewertung in der Literatur

C. Eigene Untersuchungen

1. Fragestellung
2. Methode
 - a) Untersuchung am Patienten
 - b) Chemische Analyse
 - c) Berechnung und graphische Bestimmung
3. Überprüfung der Genauigkeit der Mikromethode nach Kalant mittels Bestimmung vorgelegter PAH-Mengen im Vollblut
4. Ergebnisse der Untersuchungen am Menschen

D. Besprechung und Schlußfolgerungen

E. Zusammenfassung

A. Einleitung

=====

Die Bestimmung der Nierenclearance verschiedener Substanzen ist in den letzten 2-3 Jahrzehnten zu einer wichtigen Nierenfunktionsprobe entwickelt worden.

Die Clearanceuntersuchungen sind heute sehr häufig angewandte diagnostische Maßnahmen bei Nierenkranken, trotzdem muß man sich immer wieder vor Augen halten, daß die Clearancemethoden nur dann eine Bereicherung der klinischen Diagnostik der Nierenerkrankungen bedeuten, wenn man ihre Grenzen beachtet. Man darf die Clearancemethoden nur in Verbindung mit anderen bewährten Nierenfunktionsproben und diagnostischen Verfahren zur Differentialdiagnose von Nieren-, Hochdruck- und Kreislauferkrankungen verwerten.

Während im Ausland, besonders in Amerika, seit ca. 25 Jahren die Clearancemethoden einen wichtigen Bestandteil der klinischen Diagnostik bilden, gewannen in Deutschland die Clearancemethoden erst in den letzten 15 Jahren zunehmend an Bedeutung.

In der modernen Nierendiagnostik wird eine Beurteilung von Partialfunktionen der Nieren angestrebt, die als eine Ergänzung zu den bekannten klassischen Methoden aufgefaßt werden soll. Hierbei spielen u.a. die Prüfung des Mineralhaushaltes, der sekretorischen und resorptiven Fähigkeiten der Tubulusepithelien, die Messung der Nierendurchblutung und der Filtration in den Glomeruli eine wesentliche Rolle. Die Bestimmung der letztgenannten beiden Größen erfolgt meist indirekt nach dem Clearanceprinzip.

Im Jahre 1926 definierte VAN SLYKE (5) den Clearancebegriff als "dasjenige Blutvolumen, das von einer ausscheidungspflichtigen Substanz in einer bestimmten Zeit nach den Gesetzen der Physiologie der Exkretionsorgane gereinigt wird".

So stellt u.a. die Bestimmung der Clearance für PAH (Paraaminohippursäure) ein Maß des "effektiven Nierenplasmastromes" dar, weil die PAH ausschließlich renal über den Weg der Glomerulusfiltration und durch tubuläre Sekretion bei einmaligem Blutdurchfluß durch die Niere fast vollständig aus dem

Plasma eliminiert wird. Voraussetzung ist allerdings, daß die PAH-Konzentration im Plasma den Wert von ca. 5 mg% nicht überschreitet. Bei Beachtung dieser Voraussetzung sind im Nierenvenenblut nur noch Spuren von PAH nachweisbar.

Man kann somit die PAH-Clearancewerte annähernd dem Nierenplasmastrom gleichsetzen. Der Normalwert der PAH-Clearance beträgt mindestens 500 ml/min. Es ist dabei zu beachten, daß die Clearancewerte physiologischerweise mit zunehmendem Alter abnehmen. Auch werden insbesondere bei Jugendlichen große Schwankungen innerhalb des Normalbereiches angegeben. In den letzten Jahren erhob sich wiederholt die Frage nach vereinfachten Methoden zur Clearancebestimmung, die eine ausreichend genaue Bestimmung der Clearance ermöglichen, so daß sie für eine allgemeine klinisch diagnostische Anwendung brauchbar sind.

Zu diesem Zweck haben KALANT und Mitarbeiter eine vereinfachte Clearancemethode entwickelt, die sog. "Mikromethode zur Bestimmung der PAH-Elimination". Diese Mikromethode nach KALANT beruht auf einem fallenden PAH-Plasmaspiegel nach einmaliger PAH-Injektion und der Verwendung von Capillarblut, das im Falle der PAH weitgehend dem arteriellen Blut entsprechen soll.

Die Anwendung dieser relativ einfachen Methode würde sich besonders bei schwerkranken Patienten empfehlen. Durch den geringen labortechnischen und personellen Aufwand würde es auch kleinen Krankenhäusern ermöglicht, die PAH-Clearance durchzuführen. Auch in der Kinderklinik dürfte diese relativ einfache Methode großen Anklang finden, da andere Nierenfunktionsprüfungen insbesondere bei Säuglingen technisch nur sehr schwer oder gar nicht durchführbar sind.

B. Die Mikromethode nach Kalant zur Bestimmung der PAH-
=====

Elimination im Capillarblut
=====

1. Grundlagen der Methode

Es wird die renale PAH-Elimination anhand des fallenden Plasmaspiegels nach einer einmaligen intravenösen PAH-Injektion bestimmt, (10 ml einer 20 %igen PAH-Lösung.).

Für seine Kontroll-Verdünnungsreihe verwandte KALANT eine 200 mg%-ige Lösung von PAH, wovon er 0,25 ml zu 9,75 ml Vollblut zusetzte und somit Blut-PAH-Lösung mit einer Konzentration von 5 mg% PAH erhielt.

Wechselnde Mengen dieses Gemisches wurden Nativblut zugesetzt, das keine PAH enthielt, wodurch KALANT Blut mit verschiedenem PAH-Gehalt erhielt und dieses nach folgender Methode behandelte:

Zur Enteiweißung wurde die Methode der isotonischen Eiweißfällung von KING verwandt. Die sich daran anschließende Diazotierungs- und Kopplungsreaktion beruht im Prinzip auf der von SMITH UND MITARBEITERN beschriebenen Methode, jedoch wurden entsprechend der Verwendung von nur 0,2 ml Blut verschiedene kleinere Abänderungen der verwendeten Reagentienmengen vorgenommen.

Für die isotonische Enteiweißung werden folgende Reagentien benötigt:

- a) 3 %ige Na_2SO_4 -Lösung (kristallines $\text{Na}_2\text{SO}_4 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$)
- b) 10 %ige ZnSO_4 -Lösung (kristallines $\text{ZnSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$)
- c) 0,5 n NaOH

Für die Diazotierung verwendet man 2 ml des durch Zentrifugieren gewonnenen Überstandes, denen folgende Reagentien zugesetzt werden:

- a) 1,2 n HCL
- b) 100 mg%iges NaNO_2
- c) 500 mg%iges Ammonium sulfonicum
- d) 100 mg%iges N- (1- Naphthyl-) Athylendihydrochlorid.

Ein Leerwert wird mit 2,0 ml aqua dest. angesetzt und mit den gleichen Zusätzen, wie eben beschrieben, behandelt.

Nach 10 min. können die Lösungen zu jeder beliebigen Zeit am Spektrophotometer bei Filter 540 μ abgelesen werden.

Eine Eichkurve für das Spektrophotometer wird mit wäßrigen PAH-Lösungen, die 0,0005 bis 0,007 mg PAH (auf 2 ml) enthalten, hergestellt. Bei der Berechnung der Konzentrationen an

PAH muß der Hämatokritwert berücksichtigt werden, um daraus die Plasamenge der 0,2 ml des verwendeten Blutes bestimmen zu können.

2. Ergebnisse der Methode und ihre Bewertung in der Literatur

KALANT äußert sich durchaus befriedigend zu der PAH-Bestimmung nach der Mikromethode. "Die Ergebnisse zeigen, daß die Wiedergewinnung der PAH mit dieser Mikromethode befriedigend ist" (Kalant 24,25). Er weist jedoch ausdrücklich darauf hin, daß bei der Enteiweißung keine Hämolyse eintreten darf, da sonst fehlerhafte Ergebnisse erwartet werden müssen. Man könnte allerdings hypertonische Lösungen zur Enteiweißung verwenden, um eine Hämolyse mit größerer Sicherheit zu vermeiden, würde aber dadurch mit einer Wasserentziehung aus den Zellen und einer Verdünnung des Plasmas rechnen müssen, wodurch wieder ein Fehler bedingt wäre.

Die bei der Enteiweißung nach KING verwendeten Reagentien sind isotonisch. Man muß diese daher sehr vorsichtig dem Blut zufügen und sie gut, aber vorsichtig mit dem Blut durch Schütteln vermischen.

Da die Mikromethode nach Kalant auf der Verwendung von Capillarblut beruht, das im Falle der PAH weitgehend dem Arterienblut entsprechen soll (Kalant), ist mit Hilfe dieser Methode eine Schätzung der Arterienblutclearance möglich, ohne eine Arterienpunktion durchführen zu müssen.

MOELLER und WELTE, die ebenfalls Untersuchungen nach der Mikromethode von Kalant durchführten, stellten fest, daß sich diese Methode als sehr gut brauchbar erwies. Sie betonen, daß diese Methode gegenüber der üblichen Methode nach SMITH und Mitarbeitern am Krankenbett und im Labor erheblich zeit- und aufwandsparend sei, da sie die Verwendung kleinster Blutmengen gestattet und die Auswertung der Farbreaktion am Stufenphotometer bereits nach 10 min. erfolgen kann.

Bei vergleichenden Untersuchungen mit Venen - und Capillarblut stellten MOELLER und WELTE fest, daß in 13 von 15 untersuchten Fällen im venösen Blut der PAH-Plasmaspiegelabfall steiler war als im capillaren Blut.

Zu der Frage der Einführung vereinfachter Methoden zur Clearancebestimmung in die klinische Diagnostik, die von MEYER, CLAUSEN und KLAUER, BARTH und GÖRLITZ in den letzten Jahren aufgeworfen wurde, sprechen sich ESSIGKE und Heuchel in bejahendem Sinne aus. Jedoch sind je nach den Anforderungen der einzelnen Untersucher an die Exaktheit ihrer Ergebnisse und nach den untereinander abweichenden Methoden die Ansichten zu dieser Frage sehr verschieden (31, 6, 16).

Wie bereits gesagt, äußerten sich ESSIGKE und HEUCHEL durchaus bejahend, während DUTZ, KLEINSCHMIDT, NÜSSGENS und MERTZ sich sehr zurückhaltend bzw. ablehnend dazu äußerten (22).

KIMBEL (27) hat eine ähnliche Mikromethode wie Kalant zur PAH-Bestimmung im Capillarblut entwickelt. Er verwendet dazu ebenfalls 0,2 ml Blut, das er aus dem Ohrläppchen entnimmt, und gebraucht gleichfalls eine isotonische Enteiweißung wie bei der Blutzuckerbestimmung nach Hagedorn - Jensen. Er verwendet dabei annähernd die gleichen Reagentien wie Kalant, jedoch in anderen Mengen. (Kimbel gibt 0,2 ml Blut in 6 ml Zinkhydroxydlösung (aus 5,0 ml 0,45 %-igem $ZnSO_4$ und 1,0 ml 0,1 n NaOH)).

Nach dem Zentrifugieren verwendet er den gesamten Überstand für die Diazotierung und fügt 0,5 ml einer 2 n HCL und 0,5 ml einer 0,2 %-igen $NaNO_2$ -Lösung hinzu. Nach 5 min. gibt er 0,5 ml einer 2 %-igen Aminosulfosäurelösung und nach weiteren 5 min. 0,5 ml einer 1 %-igen -Naphtyl-äthylendiaminhydrochloricum-Lösung hinzu. Die nach der Diazotierung auftretende Rotfärbung mißt Kimbel nach 30 min. mit einem Filter von 530 μ .

ESSIGKE und HEUCHEL haben Untersuchungen mit der Capillarblutmethode nach Kimbel über die PAH -Halbwertszeit im Erwachsenen - und Kindesalter durchgeführt mit dem Ergebnis, daß sie diese Mikromethode nach Kimbel als ein diagnostisch wertvolles Mittel zur Nierenprüfung, besonders im Kindesalter bewerten.

DIETEL und POLSTER (8) untersuchten mit der Mikromethode nach Kimbel bei Kindern die indirekte Clearance mittels Bestimmung der PAH - Halbwertszeit. Sie folgerten aus ihren Untersuchungen, daß die Bestimmung der PAH - Halbwertszeit mit der Mikromethode als Routineverfahren in der Kinderklinik brauchbar ist.

Über die Mikromethode nach Kimbel liegen bisher nur Arbeiten aus der Kinderklinik vor. KEUTH und NEUMANN (26) haben ebenfalls Untersuchungen über die PAH - Halbwertszeit und die Totalclearance im Kindesalter durchgeführt und eine gute Übereinstimmung der Werte für Kinder über 4 Jahre mit denen von Erwachsenen, die in der Literatur angegeben wurden, gefunden. Sie empfehlen die Mikromethode vor allem auch wegen der geringen physischen und psychischen Belastung der Kinder durch diese Methode.

G. SCHREITER (42, 43) hat umfangreiche Bestimmungen der indirekten PAH-Clearance bei Kindern mit der Mikromethode nach Kimbel durchgeführt. Er gibt an, daß die Mikromethode nach Kimbel befriedigende Ergebnisse bringt und daß diese Ergebnisse mit denen der Originalclearance vergleichbar sind.

Die Untersuchungsergebnisse obengenannter Autoren mit der Mikromethode wurden deshalb so ausführlich besprochen, weil die Kimbel'sche Mikromethode von der Kalant'schen Mikromethode im Prinzip keine wesentlichen Abweichungen zeigt und somit ein Vergleich zwischen den Ergebnissen beider Methoden möglich ist.

C. Eigene Untersuchungen

=====

1. Fragestellung:

Unsere Untersuchungen gingen von der Frage aus, ob in dem Verfahren von KALANT eine vereinfachte, für diagnostische Zwecke ausreichende Methode zur Clearancebestimmung zur Verfügung steht, die es mit nur geringem personellem und labor-technischem Aufwand ermöglicht, die renale PAH-Elimination bzw. PAH-Clearance zu bestimmen. Darüberhinaus sollte geklärt werden, ob man mit dieser Methode annähernd die gleichen Resultate erhält, wie mit der Makromethode nach DOST und UHLMANN. Letztere benutzt Venenblut und ebenfalls einen fallenden Plasmaspiegel als Grundlage.

Wir wollten feststellen, ob wir diese relativ einfache Methode nach KALANT für die übliche Diagnostik von Nierenerkrankungen empfehlen können.

Die Vereinfachung der Kalant'schen Mikromethode als auch der Makromethode nach DOST und UHLMANN besteht darin, daß im Gegensatz zu der Standardmethode, die mit konstantem Plasmaspiegel arbeitet, die Dauertropfinfusion und die mehrmaligen Katheteruriningewinnungen wegfallen. Somit kann man auch alle Fehlerquellen, die aus einer Diskrepanz zwischen Plasmaspiegel und Harnkonzentration entstehen, ausschalten.

Im Gegensatz zu der Makromethode nach DOST und UHLMANN ist eine Vereinfachung durch den Wegfall mehrerer Venenpunktionen gegeben, da die Mikromethode die PAH-Elimination mit Capillarblut, das aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen leicht und nahezu schmerzlos entnommen werden kann, bestimmt. Außerdem benötigt die Mikromethode einen wesentlich geringeren apparativen und personellen Aufwand.

Durch die schonende Blutentnahme und die minimalen Blutmengen, die für die Analyse bei der Mikromethode erforderlich sind, ist eine sehr geringe physische und psychische Belastung der Patienten gegeben.

2. Methode:

Einfachheitshalber bezeichnen wir hier die Methode nach Kalant als Mikromethode und die Methode nach Dost und Uhlmann (45) kurz als Makromethode.

Wir bestimmten gleichzeitig bei synchroner Blutentnahme aus dem Ohr läppchen und Venenpunktion die PAH-Elimination nach der Mikromethode und nach der Makromethode bei fallendem Plasmaspiegel.

Die Bestimmung der PAH-Halbwertszeit (HWZ), des Verteilungsvolumens, der Totalclearance und des Plasmaspiegelwertes zur Zeit null (Y_0') wurde durch eine graphische Methode nach HEIDELMANN und KOCH (22) vorgenommen.

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir "Renotest" des VEB Berlin - Chemie sowie "Nephrotest" der Casella Farbwerte Mainkur AG. in Ampullen zu 10 ccm PAH in 20 %-iger Lösung (= 2g PAH pro Ampulle).

a) Untersuchung am Patienten:

Die Patienten haben Grundumsatzbedingungen einzuhalten, d. h., sie bleiben nüchtern (letzte Mahlzeit am Vorabend des Untersuchungstages) und liegen im Bett.

Zu Beginn wird in die vena cubitalis eine Verweilkanüle gelegt und gleichzeitig 10 ml 20 %-ige PAH-Lösung i.v. gegeben.

Die PAH-Lösung muß langsam injiziert werden, da die Patienten meist ein unangenehmes subjektives Wärmegefühl empfinden, das auf eine Nebenwirkung der PAH-Lösung zurückzuführen ist.

Der Zeitpunkt, an dem die PAH-Injektion erfolgt, wird genau festgelegt. Genau 25 min. post injectionem (p. i.) erfolgt die erste Blutentnahme von 0,2 ml aus dem Ohr läppchen mit

einer geeichten 0,2 ml-Pipette. Das so gewonnene Blut wird sofort in das erste der 5 bereitstehenden Zentrifugenröhrchen, die alle 3,2 ml 3 %-ige Natriumsulfatlösung enthalten, gegeben.

Gleichzeitig mit der Blutentnahme aus dem Ohrläppchen wird ca. 5 ml Blut aus der vena cubitalis mit Hilfe der bereits angelegten Verweilkanüle entnommen. In einem Abstand von jeweils 15 min. erfolgen 4 weitere Blutentnahmen, wie eben beschrieben.

Bei den Blutentnahmen aus dem Ohrläppchen wird das Ohrläppchen mit Äther abgerieben und anschließend vor jeder Blutentnahme mit einer sterilen Impflanzette eine kleine Stichwunde gesetzt.

Die Blutentnahmen müssen jeweils möglichst rasch vorgenommen werden. Unmittelbar nach der ersten Blutentnahme wird noch Blut zur Hämatokritbestimmung entnommen.

b) Chemische Analyse:

Es handelt sich hierbei um eine Enteiweißung und anschließende Diazotierung. Die bei den einzelnen Blutproben mit abnehmender Intensität, entsprechend der post injektionem verstrichenen Zeit, auftretende Rotfärbung nach Zusatz der entsprechenden Reagentien wird am Pulfrich-Stufenphotometer ausgewertet.

1. Enteiweißung:

In die bereits 3,2 ml 3 %-ige Natriumsulfatlösung und 0,2 ml Blut enthaltenden Zentrifugenröhrchen gibt man 0,3 ml 10 %-ige Zinksulfatlösung und schüttelt vorsichtig um. Danach fügt man 0,3 ml einer 1/2n Natronlauge hinzu und schüttelt ebenfalls sehr vorsichtig, damit keine Hämolyse eintritt. Anschließend trennt man durch leichtes Zentrifugieren einen hellroten Niederschlag von einem wasserklaren Überstand.

2. Diazoreaktion:

Zu je 2,00 ml eiweißfreiem Überstand, die mit 2 ml-Meßpipetten aus den Zentrifugenröhrchen entnommen und in Reagenzgläser gegeben werden, fügt man 0,4 ml einer 1,2 n Salzsäurelösung und 0,2 ml einer 0,1 %-igen Natriumnitritlösung, die bei jedem Untersuchungsansatz neu angefertigt werden muß, hinzu und schüttelt gut um.

Nach 3 bis 5 min. gibt man 0,2 ml einer 0,5 %-igen Lösung von Ammoniumsulfonicum hinzu. Weitere 3 bis 5 min. später fügt man 0,2 ml einer 0,1 %-igen Lösung von N -(1-Naphtyl)-äthylendiaminhydrochloricum hinzu. Zur Kontrolle werden 2,00 ml aqua dest. als Leerwert auf die gleiche Art behandelt.

Die Farbreaktion ist bei 15 - 20° C nach 120 min. komplett und kann von da an zu jeder Zeit abgelesen werden. Die Ableseung erfolgt am Pulfrich-Stufenphotometer gegen aqua dest. bei Filter S 53 (grün) in einer 10 mm-Cuvette.

Eine Eichkurve wurde angefertigt, indem Einzelportionen von 2,00 ml wäßriger PAH-Lösung mit einem Inhalt von 0,05 bis 1,0 mg% PAH wie der Überstand behandelt und die Extinktionen am Stufenphotometer abgelesen wurden.

c) Berechnung und graphische Bestimmung:

Für die Berechnung des PAH-Gehaltes jeder der 5 Blutproben muß in jedem Falle der Hämatokrit (Hct.) des zu untersuchten Patienten berücksichtigt werden. Mit Hilfe des Hct. wird der Plasmaanteil in 0,2 ml Blut bestimmt. Die PAH war ursprünglich in diesem Plasmavolumen gelöst. Durch Ablesung an der Eichkurve erhält man die mg% PAH für die 2,00 ml eiweißfreien Überstand. Es müssen jedoch die zur Enteiweißung benutzten Reagentien, die insgesamt ein Volumen von 3,8 ml haben, sowie die Serummenge, in der die PAH ursprünglich gelöst war, berücksichtigt werden.

Die Berechnung der PAH-mg% der einzelnen Blutproben kann somit nach folgender Formel erfolgen:

$$\text{PAH mg\%} = \frac{(3,8 + \text{Serummenge}) \times \text{mg\% pro 2 ml eiweißfreien Überstandes}}{\text{Serummenge}}$$

Die durch obige Berechnung erhaltenen Konzentrationen an PAH mg% der 5 Blutproben werden nun auf halblogarithmischem Papier eingetragen. Auf der Abszisse wird die Zeit post injectionem, zu der die 5 Blutentnahmen erfolgten (25 min., 40 min., 55 min., 70 min. und 85 min.) aufgetragen und auf der Ordinate die ermittelten, den entsprechenden Zeiten zugehörigen Konzentrationen an PAH.

Die Verbindung der einzelnen Punkte ergibt eine Gerade, deren Verlängerung bis zum Schnittpunkt mit der Injektionszeit $0 \ Y_0$ ergibt. Y_0 ist der Plasmaspiegelwert, der zu dieser Zeit vorhanden gewesen wäre, wenn die Verteilung im "mittleren Verteilungsvolumen" hätte erfolgen können (sog. fiktive Anfangskonzentration) (1). Bei Kenntnis der injizierten Menge von PAH (wir verwendeten immer 2000 mg PAH) kann das Verteilungsvolumen bestimmt werden, d.h. auf einer graphischen Darstellung als Funktion von Y_0 (Y_0 ist wie oben angegeben bestimmt worden) bei einer Testdosis von 2000 mg abgelesen werden.



Abb. 1:

Graphische Darstellung zur Bestimmung des Verteilungsvolumens als Funktion von Y_0 .
(Erläuterung s. Text)

Verteilungsvolumen als Funktion von Y_0 bei Testdosis von 2000 mg (Nierenplasmastrom)²

Nach G.SCHREITER (42,43) ist das Verteilungsvolumen "derjenige (gedachte) Raum, den der verwendete Teststoff anfüllen würde, wenn man überall im Organismus die gleiche Konzentration annimmt wie im Blutplasma".

Die Halbwertszeit kann durch Auflegen einer durchsichtigen sog. "Spinne" (Abb. 2) auf halblogarithmisches Millimeterpapier (Schnittpunkt links oben auf Y_0 , linke Kante genau an der Zeitlinie für null) aus der Steilheit der Linie, die sich aus der Verbindung der aufgetragenen PAH-Konzentrationen ergibt, abgelesen werden.

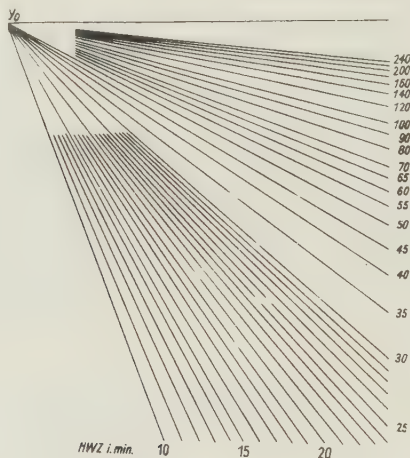
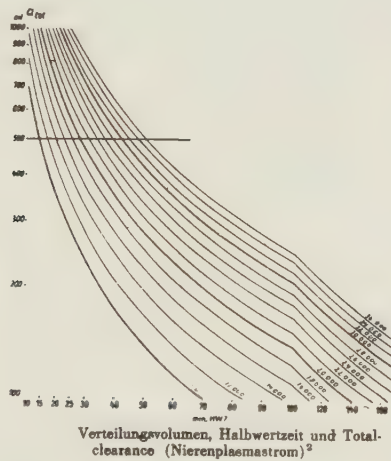


Abb. 2: Sogenannte "Spinne" zur Bestimmung der Halbwertszeit. (Erläuterung s. Text)

DOST definierte die Halbwertszeit als "diejenige Zeit, die verstreicht, bis ein Blutwert einer Clearancesubstanz bis auf die Hälfte abgefallen ist".

Eine andere Tafel (Abb. 3) gestattet bei Kenntnis der Halbwertszeit und des Verteilungsvolumens eine direkte Bestimmung der Totalclearance für PAH.



Unter Totalclearance versteht man nach G. SCHREITER (42,43) "die Clearance, die von der Gesamtheit der Eliminationsmechanismen des Organismus abhängt, was bei fast ausschließlich renal eliminierten Stoffen der Ausscheidung durch die Nieren gleichzusetzen ist". Da die PAH fast ausschließlich renal eliminiert wird, ist in diesem Fall die Totalclearance der renalen Clearance gleichzusetzen.

Die Totalclearancewerte werden dann noch mit dem Körperfaktor (F_k) auf eine einheitliche Körperoberfläche (= 1,73 qm) umgerechnet. Der Körperfaktor wird aus einem Nomogramm (Abb. 4) als Funktion von Größe und Gewicht abgelesen.

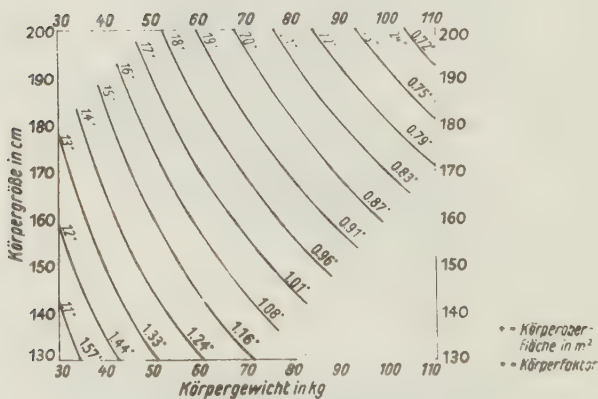


Abb.4: Nomogramm zur Bestimmung des Körperfaktors (F_k) als Funktion von Größe und Körpergewicht

Auf einer Tabelle (Tab. 1) kann man die Einschränkung der Totalclearance unter Berücksichtigung des Alters in % ablesen, (Heidelmann und Koch, 22).

Einschränkungsgrad der PAH- und Inulin-
elimination unter Berücksichtigung des Lebensalters⁷

Lebens- alter		normal	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %
15-49	PAH	500	450	400	350	300	250	200	150	100
	Inulin	100	90	80	70	60	50	40	30	20
50-59	PAH	450	405	360	315	270	225	180	135	100(+)
	Inulin	90	81	72	62	54	45	36	27	20(+)
60-69	PAH	390	350	310	270	235	195	155	120	100(+)
	Inulin	80	72	64	56	48	40	32	24	20(+)
70 und dar- über	PAH	330	295	265	230	195	165	130	100(+)	
	Inulin	70	63	56	49	42	35	28	20	

Tab. 1

Die Bestimmung der PAH - Elimination aus dem venösen Blut erfolgte nach der Makromethode nach DOST und UHLMANN, wobei die chemische Analyse außer der Verwendung von Serum statt Vollblut und Cadmiumsulfat statt Zinksulfat zur Enteiweißung und entsprechend der Verwendung von 1 ml Serum, größeren Mengen von Reagentien, im Prinzip die gleiche ist, wie bei der eben beschriebenen Mikromethode nach Kalant. Bei der Makromethode wird mit einer Serumverdünnung von 1:15 gearbeitet. Durch die Verwendung von Serum bei der Makromethode erübrigt sich die Berücksichtigung des Hämatokritwertes. Die Ermittlung von Y_0 , der Halbwertszeit, des Verteilungsvolumens und der Totalclearance erfolgt ebenfalls nach der graphischen Methode wie bereits beschrieben.

3. Überprüfung der Genauigkeit der Mikromethode nach Kalant
mittels Bestimmung vorgelegter PAH-Mengen im Vollblut

a) Um die Methode, vor allem die Mikromethode, als solche auf ihre Genauigkeit zu prüfen, wurden im Vollblut bei vorgelegten PAH-Mengen vergleichende Untersuchungen zwischen der Mikro- und der Makromethode durchgeführt. Es sollte dabei festgestellt werden, ob die im Vollblut vorgelegten PAH-Mengen, die dem Analysengang beider Methoden unterzogen worden waren, den wiedergewonnenen PAH-Mengen entsprachen.

Verschiedenen Mengen einer 20 mg%-igen wäßrigen PAH-Stammlösung wurden bestimmte Vollblutmengen (Venenblut) zugesetzt, um die in Tabelle 2 aufgeführten Konzentrationen zu erhalten. Z.B. wurden zu 9,5 ml Vollblut 0,5 ml einer 20 mg%-igen PAH-Stammlösung gegeben, um eine Konzentration von 0,02 mg PAH im Blut zu erhalten.

Tabelle 2a :

vorgelegte PAH-Menge	ml 20 mg%-iger PAH-Stammlösung	ml Vollblut
0,02 mg	0,5 ml	9,5 ml
0,04 mg	1,0 ml	9,0 ml
0,06 mg	1,5 ml	8,5 ml

Von dem so gewonnenen PAH-Blut, in dem eine bestimmte PAH-Menge enthalten war, wurden 0,2 ml Vollblut nach der Mikromethode und 2,0 ml Serum nach der Makromethode verarbeitet.

Gleichzeitig wurden dieselben Mengen an PAH in aqua dest. vorgelegt und ebenfalls nach beiden Methoden verarbeitet. Die Extinktionen wurden an einem Elko-Photometer gemessen. Somit ist auch ein Vergleich zwischen der Wiedergewinnung vorgelegter PAH-Mengen in Vollblut und in wäßriger Lösung möglich. Unsere Resultate sind befriedigend ausgefallen,

d.h. die wiedergewonnenen PAH-Mengen entsprechen in etwa den vorgelegten in wäßriger PAH-Lösung und in Blut-PAH-Gemischen bei einer Fehlerbreite von $\pm 5,13\%$.

Tabelle 2b:

PAH - Wiedergewinnung aus				
Vollblut			wäßriger Lösung	
vorgelegte PAH-Menge	Mikro- methode	Makro- methode	Mikro- methode	Makro- methode
0,020 mg	0,021 mg	0,023 mg	0,022 mg	0,022 mg
0,040 mg	0,043 mg	0,037 mg	0,038 mg	0,042 mg
0,060 mg	0,062 mg	0,052 mg	0,057 mg	0,054 mg

b) Es wurden Vollblutproben von 3 verschiedenen Patienten ohne irgendwelchen PAH-Zusatz nach der Mikromethode behandelt, um festzustellen, ob im Vollblut eventuell Substanzen vorhanden sind, die eine ähnliche Farbreaktion wie PAH ergeben. Die Messung der Extinktionen erfolgte gegen aqua dest. . Es war praktisch keine Extinktion nachweisbar. Lediglich nach 22 Std. trat makroskopisch eine ganz geringe Rosafärbung auf.

Tabelle 3:

Blutprobe	Extinktion nach		
	1 Std.	2 Std.	22 Std.
A	0,0013	0,001	0,0098
B	0,005	0,0055	0,01
C	0,000	0,005	0,0082

c) Bei unseren Untersuchungen konnten wir beobachten, daß bei Ablesungen der Extinktionen im Laufe einiger Stunden nach dem Ansatz der Mikro- als auch der Makromethode die Extinktionswerte zunahmen. Dies widerspricht den in der Literatur veröffentlichten Angaben, daß eine konstante Farbtiefe bereits nach 10 min. laut KALANT (24,25), nach 120 min. laut MOELLER und WELTE (die Stichproben nach 2 und 16 Std. machten) (34), nach 30 min. laut KIMBEL (27) auftreten soll und danach die Ablesung der Extinktion zu jedem beliebigen Zeitpunkt (sogar bis zu 48 Std.!) erfolgen könne. Entsprechend der Arbeitsanleitung der Casella-Mainkur-Farbwerke soll für die PAH-Bestimmung nach 40 min. bis 2 Std., nach Angaben des VEB Berlin-Chemie nach 2 Std. die Extinktion abgelesen werden. Bei den eigenen Untersuchungen wurden alle Extinktionen nach genau 2 Std. abgelesen.

Aus Tabelle 4 ist ersichtlich, wie mit zunehmender Zeit nach dem Versuchsansatz die Extinktionen zunehmen, insbesondere ab der 5. bis 27. Std.. Diese Veränderungen der Extinktionen in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Ablesung wurden in gleichem Maße in wäßriger PAH-Lösung und PAH-Blutgemischen bei der Mikro- und der Makromethode wahrgenommen.

In der folgenden Tabelle sind die Extinktionswerte in Abhängigkeit von der Zeit an wäßrigen PAH-Lösungen für die Mikromethode dargestellt.

Tabelle 4: Veränderungen der Extinktionen in Abhängigkeit von der Ablesungszeit bei der Mikromethode

mg% PAH in wäßriger Lösung	1 Std.	2 Std.	3 Std.	5 Std.	6 Std.	7 Std.	8 Std.	27 Std.
0,05	0,028	0,034	0,023	0,032	0,069	0,107	0,124	0,085
0,1	0,03	0,07	0,071	0,055	0,127	0,15	0,132	0,108
0,2	0,107	0,14	0,171	0,155	0,205	0,205	0,196	0,168
0,4	0,209	0,245	0,252	0,245	0,285	0,26	0,275	0,245
0,6	0,366	0,464	0,498	0,51	0,455	0,43	0,445	0,385

4. Ergebnisse der Untersuchungen am Menschen:

Bei den von uns untersuchten 38 Patienten aller Altersstufen (von 19 - 68 Jahren), bei denen es sich in der Mehrzahl um Nierengesunde, zu einem kleineren Teil um Patienten mit Nierenerkrankungen handelte, wurden bei vergleichenden Untersuchungen der Mikromethode nach Kalant und der Makromethode nach Dost und Uhlmann folgende Ergebnisse ermittelt.

a) PAH-Totalclearance

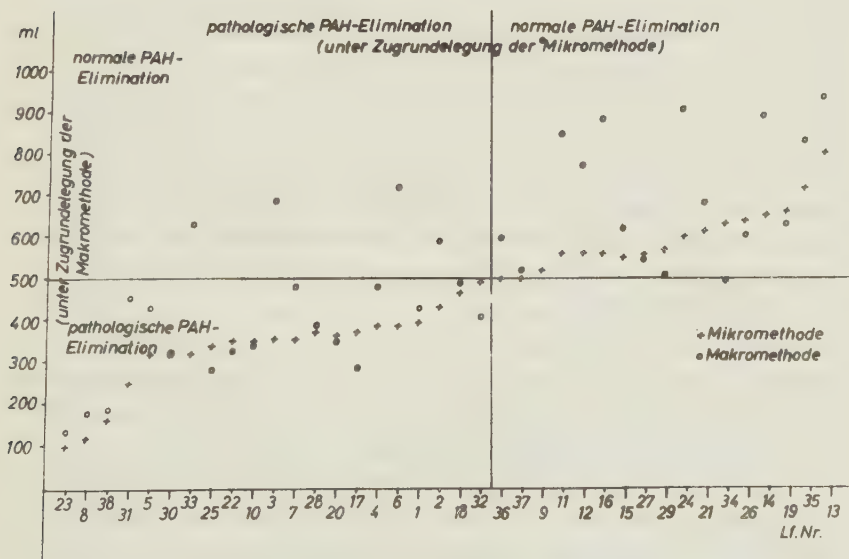


Abb. 5: Zusammenstellung der pathologischen und normalen PAH-Eliminationen unserer gesamten Untersuchungen am Menschen zum Vergleich der Mikro- mit der Makromethode

Bei den insgesamt 38 Fällen wurde bei der Totalclearance in 1 Fall (lfd. Nr. 30) eine völlige Übereinstimmung und in 11 Fällen (lfd. Nr. 10, 18, 19, 20, 22, 23, 26, 27, 28, 37, 38) eine gute Übereinstimmung festgestellt. In 15 Fällen (lfd. Nr. 1, 4, 5, 7, 8, 13, 15, 17, 21, 25, 29, 32, 34, 35, 36) waren erhebliche Differenzen vorhanden; während in 11 Fällen (lfd. Nr. 2, 3, 6, 9, 11, 12, 14, 16, 24, 31, 33) hohe Differenzen zwischen den Ergebnissen der Mikro- und der Makromethode festgestellt werden mußten (über 140 ml). Dabei ist jedoch festzustellen, daß die hohen Differenzen der Totalclearance nahezu alle bei Patienten mit normaler Totalclearance auftraten und daß dabei die Makromethode wesentlich höhere Werte aufwies als die Mikromethode. Die große Abweichung der Makromethode im Normalbereich kann jedoch ohne weiteres an der graphischen Auflösung liegen, da in diesem Bereich die Kurven außerordentlich zusammengedrängt verlaufen. Infolge der halblogarithmischen Einteilung des Millimeterpapiers wird die Ablesung bei den höheren Werten ebenfalls recht ungenau.

Praktisch sind die hohen Totalclearancewerte jedoch von geringerem Interesse, da alle Werte über 500 ml als normal angesehen werden und klinisch bei dieser Methode nur die Einschränkung der PAH-Elimination gegenüber der Altersnorm in % von Bedeutung ist.

Von diesen 38 Fällen lagen in 11 Fällen die Werte der Mikromethode höher als die der Makromethode, in einem Fall stimmten beide völlig überein und in den restlichen 26 Fällen lagen die Werte für die Makromethode höher als die der Mikromethode.

Die Berechnung der "mittleren quadratischen Abweichung vom arithmetischen Mittel" (= Standardabweichung) = σ_x und des "mittleren Fehlers des Mittelwertes" = σ_m wurde nach folgenden Formeln vorgenommen (23).

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (m - x_i)^2}$$

$$\sigma_m = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}}$$

Dabei bedeuten: n = Anzahl der Messungen
 M = Mittelwert
 x_i = Wert der Einzelmessung

Die Prüfung der Unterschiede zwischen je 2 Mittelwerten der Mikro- und Makromethode wurde nach folgenden Formeln (23) vorgenommen.

"mittlerer Fehler der Differenz beider Mittelwerte" = $\sigma_{\text{Diff.}}$
 "t-Verteilung für die Differenz von Mittelwerten" = $t_{\text{Diff.}}$
 Einzusetzende Beobachtungszahl = n $n = n_1 + n_2 - 1$

$$\sigma_{\text{Diff.}} = \sqrt{\sigma_{m_1}^2 + \sigma_{m_2}^2} = \sqrt{\frac{\sigma_{x_1}^2}{n_1} + \frac{\sigma_{x_2}^2}{n_2}} \quad t_{\text{Diff.}} = \frac{m_1 - m_2}{\sigma_{\text{Diff.}}}$$

Zeigt sich, daß das nach der Formel von $t_{\text{Diff.}}$ errechnete $t_{\text{Diff.}}$ größer ist, als das nach Tabelle 18 (Hosemann) (3σ Äquivalente für den mittleren Fehler des Mittelwertes bei kleinem n), dann ist der Unterschied mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27 % statistisch gesichert.

Die eigenen Mittelwertsunterschiede zwischen der Mikro- und der Makromethode wurden für die PAH-Totalclearance, das Verteilungsvolumen und Y_0 nach der oben angegebenen Methode statistisch gesichert.

Als Mittelwerte wurden bei der Mikromethode bei 18 nierengesunden Patienten für die PAH-Clearance ein Wert von $593,22 \pm 18,99$ ml und bei der Makromethode bei 26 nierengesunden Patienten ein Wert von $665,84 \pm 35,18$ ml errechnet.

Für die Mikromethode betrug die "mittlere quadratische Abweichung" 80,52 ml und der "mittlere Fehler des Mittelwertes" 18,99.

Für die Makromethode ergab sich eine "mittlere quadratische Abweichung" von 179,4 und ein "mittlerer Fehler des Mittelwertes" von 35,80.

Es wird somit festgestellt, daß der Mittelwert der PAH-Clearance der Makromethode im Verhältnis zur Mikromethode um 72,62 höher liegt, das sind 13 %.

Die Maximalwerte betrugen für die Mikromethode 797 ml und für die Makromethode 1080 ml. Die Minimalwerte betrugen für die Mikromethode und für die Makromethode 500 ml (= unterer Grenzwert).

Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der PAH-Clearance der Mikro- und der Makromethode ist mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27 % statistisch gesichert.

(t Diff. beträgt 48,41 und ist größer als das 3σ -Äquivalent).

b) PAH - Halbwertszeit

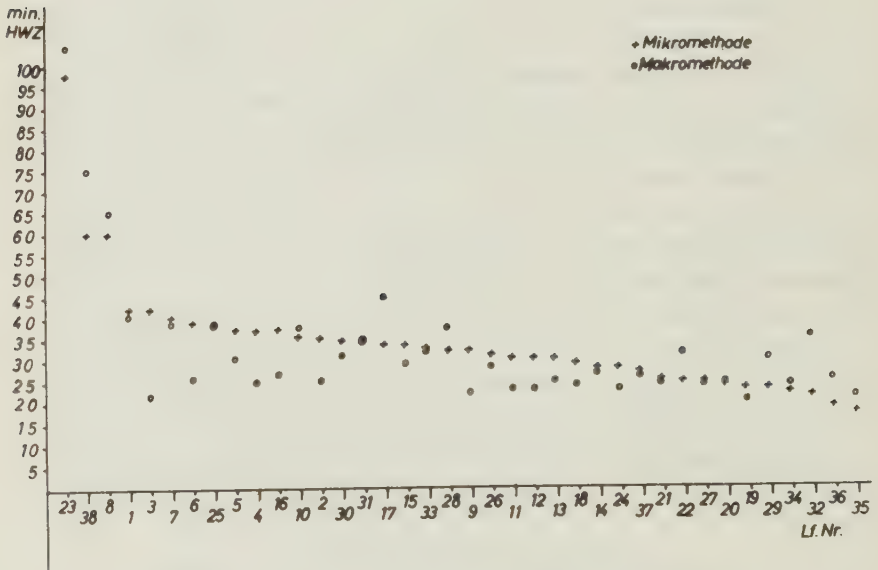


Abb.6: Zusammenstellung der PAH-Halbwertszeiten unserer gesamten Untersuchungen am Menschen zum Vergleich der Mikro- mit der Makro-Methode

Bei der PAH-Halbwertszeit waren bei den insgesamt 38 Fällen in 1 Fall (lfd. Nr. 25) eine völlige, in 18 Fällen (lfd.Nr. 1, 7, 10, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 35, 37) eine gute Übereinstimmung vorhanden.

In 13 Fällen (lfd. Nr. 2, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 22, 23, 24, 29, 36) waren erhebliche Differenzen und in 6 Fällen (lfd. Nr.3, 4, 6, 17, 32, 38) hohe Differenzen zwischen den Ergebnissen der Mikro- und Makromethode zu verzeichnen.

In 24 Fällen lagen hier die Werte der Mikromethode höher als die entsprechenden der Makromethode, in 1 Fall stimmten beide Werte völlig überein und bei 13 weiteren Fällen lagen die Werte der Mikromethode unter den entsprechenden der Makromethode.

Als Mittelwerte für die PAH - HWZ konnten bei der Mikromethode bei 18 Normalfällen (nierengesunde Patienten) ein Wert von $26,7 \pm 1,26$ min. und für die Makromethode bei 26 Normalfällen ein Wert von $26,7 \pm 1,0$ min. errechnet werden.

Für die PAH - HWZ besteht also bei beiden Methoden eine völlige Übereinstimmung, weshalb sich auch eine statistische Sicherung der Unterschiede zwischen beiden Methoden erübrigte.

Die "mittlere Abweichung" beträgt bei der Mikromethode 5,33, der "mittlere Fehler des Mittelwertes" 1,26.

Bei der Makromethode beträgt die "mittlere quadratische Abweichung" 5,12 und der "mittlere Fehler des Mittelwertes" 1,0.

Die Maximalwerte betragen bei der Mikromethode 98 min. und bei der Makromethode 105 min. Die Minimalwerte betragen für die Mikromethode 17min. und für die Makromethode 20 min.

c) Verteilungsvolumen

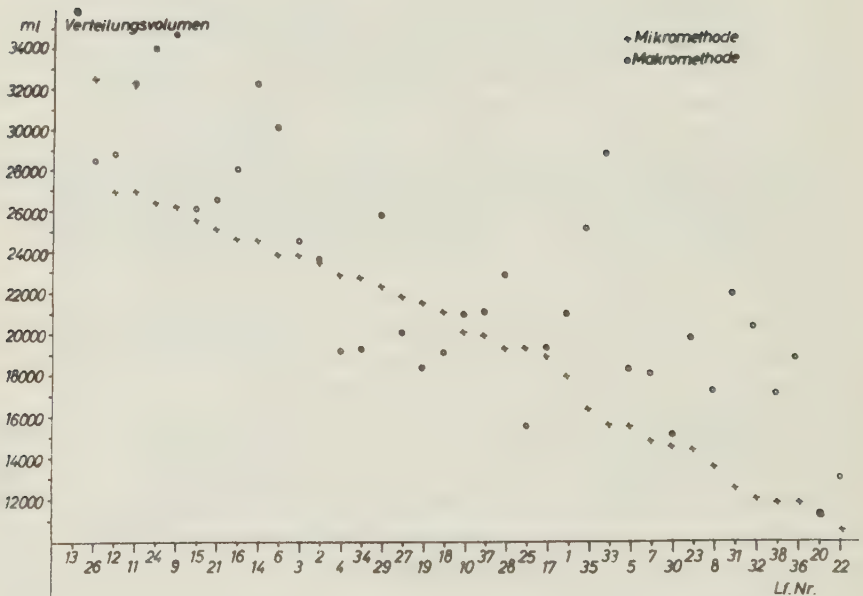


Abb. 7: Zusammenstellung der Verteilungsvolumina unserer gesamten Untersuchungen am Menschen zum Vergleich der Mikro- mit der Makromethode.

Bei der Bestimmung des Verteilungsvolumens der 38 Fälle ergaben sich in 2 Fällen (lfd. Nr. 13, 20) eine völlige, in 8 Fällen (lfd. Nr. 2, 3, 10, 15, 17, 21, 30, 37) eine gute Übereinstimmung. In 16 Fällen (lfd. Nr. 1, 4, 5, 7, 8, 12, 16, 18, 19, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 34) bestand eine mässige Differenz und in 12 Fällen (lfd. Nr. 6, 9, 11, 14, 23, 24, 31, 32, 33, 35, 36, 38) eine hohe Differenz zwischen

den entsprechenden Werten der Mikro- und Makromethode. In 7 Fällen lagen die Werte der Mikromethode höher als die entsprechenden Werte der Makromethode, in 2 Fällen stimmten beide Werte überein und in 29 Fällen lagen die Werte der Mikromethode unter den entsprechenden der Makromethode.

Als Mittelwert wurde für die Mikromethode bei 17 Normalfällen 23540 ± 390 ml und für die Makromethode bei 26 Normalfällen 25370 ± 1093 ml gefunden. Die Differenz zwischen beiden Mittelwerten beträgt 1830. Der Mittelwert der Makromethode liegt also um 7,7 % höher als der der Mikromethode.

Die Maximalwerte betrugen für beide Methoden 36000 ml. Die Minimalwerte lagen bei der Mikromethode bei 10500 ml und bei der Makromethode bei 11200 ml.

Für die Mikromethode beträgt die "mittlere quadratische Abweichung" 1608 und der "mittlere Fehler des Mittelwertes" 390. Für die Makromethode beträgt die "mittlere quadratische Abweichung" 5573 und der "mittlere Fehler des Mittelwertes" 1093.

Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der Verteilungsvolumina der Mikro- und der Makromethode wurde mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27 % statistisch gesichert ($t_{\text{Diff.}}$ beträgt 227,1 und ist größer als das 3 σ -Äquivalent).

d) Y_0

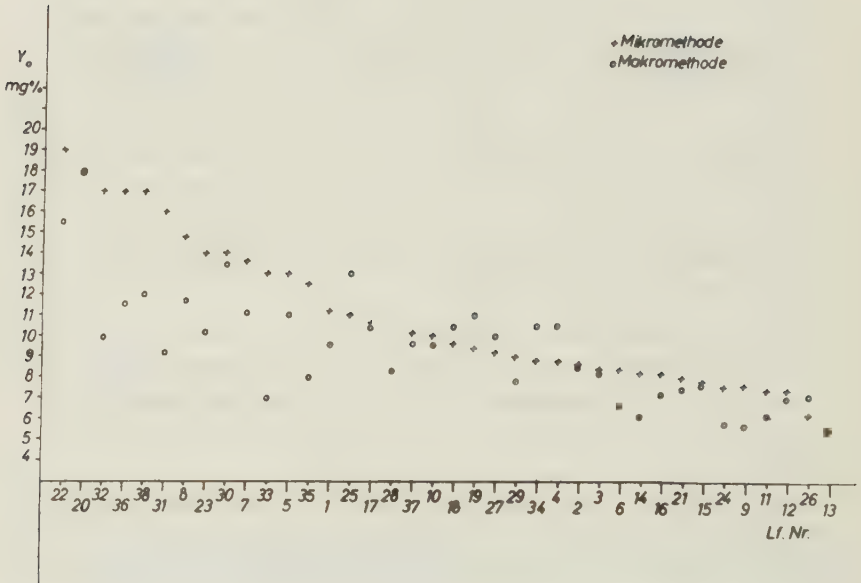


Abb. 8: Zusammenstellung der Y_0 - Werte unserer gesamten Untersuchungen am Menschen zum Vergleich der Mikro- mit der Makromethode.

Y_0 ist der Plasmaspiegel, der zu jenem Zeitpunkt (t_0) vorhanden gewesen wäre, an dem die Verteilung im "mittleren Verteilungsvolumen" hätte erfolgen können (sog. fiktive Anfangskonzentration) (1).

Bei den 38 Bestimmungen von Y_0 ergaben sich in 2 Fällen (lfd. Nr. 13, 20) völlige, in 17 Fällen (lfd. Nr. 1, 2, 3, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 16, 27, 29, 30, 37) eine gute Übereinstimmung. In 12 Fällen (lfd. Nr. 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 23, 24, 25, 28, 34) bestanden erhebliche Differenzen und in 7 Fällen (lfd. Nr. 22, 31, 32, 33, 35, 36, 38) hochgradi-

ge Differenzen zwischen den Werten der Mikro- und Makromethode.

In 28 Fällen lagen die Werte für die Mikromethode höher als die entsprechenden der Makromethode, in 2 Fällen waren sie völlig gleich und in 8 Fällen waren die Werte der Mikromethode niedriger als die entsprechenden Werte der Makromethode.

Für die Mikromethode fanden wir bei 17 Bestimmungen einen Mittelwert von $9,2 \text{ mg\%} \pm 0,45$ und für die Makromethode bei 26 Bestimmungen einen Mittelwert von $8,3 \text{ mg\%} \pm 0,38$.

Die Differenz beträgt 0,9. Der Mittelwert der Makromethode liegt also um 9 % niedriger als der der Mikromethode.

Die "mittlere quadratische Abweichung" betrug für die Mikromethode 1,86, der "mittlere Fehler des Mittelwertes" 0,45. Für die Makromethode betrug die "mittlere quadratische Abweichung" 1,88 und der "mittlere Fehler des Mittelwertes" 0,38.

Der Unterschied zwischen den Y_0 -Mittelwerten der Mikro- und der Makromethode wurde mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27 % statistisch gesichert ($t_{\text{Diff.}}$ betrug 4,5 und ist größer als das 3σ -Äquivalent).

Beim Ablesen von Y_0 mußte in einigen Fällen eine Korrektur vorgenommen werden, da der Grenzwert von $Y_0 = 17,0$ für PAH überschritten wurde. Als Korrekturwert für Y_0 wurde 17,0 genommen. Diese Korrekturfälle ausgenommen, wurde bei unseren 38 Bestimmungen für die Mikromethode ein Maximalwert von 16,0 bzw. 17,0 als oberster Grenzwert und für die Makromethode ein Maximalwert von 15,5 bzw. 17,0 als oberster Grenzwert gefunden.

e) Konzentrationen der PAH (mg%)

Von den 38 Bestimmungen der Mikro- und Makromethode wurden die einzelnen Konzentrationen in mg% PAH der einzelnen Blutentnahmen 25 min. (Abb. 9), 40 und 55 min. (Abb. 10) und 70 und 85 min. (Abb. 11) post injektionem von 10 ml 20 %-iger PAH-Lösung graphisch dargestellt.

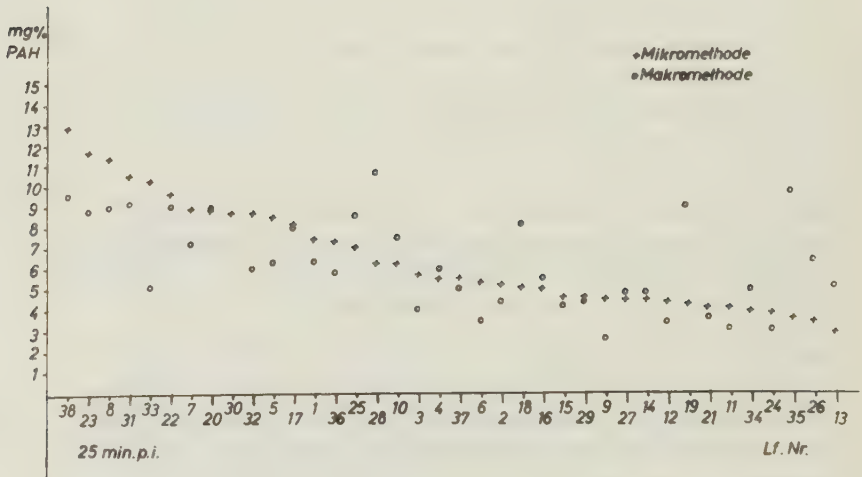


Abb. 9: PAH-Konzentrationen unserer gesamten Untersuchungen 25 min. p.i. von 10 ml 20 %-iger PAH-Lösung nach der Mikro- und Makromethode

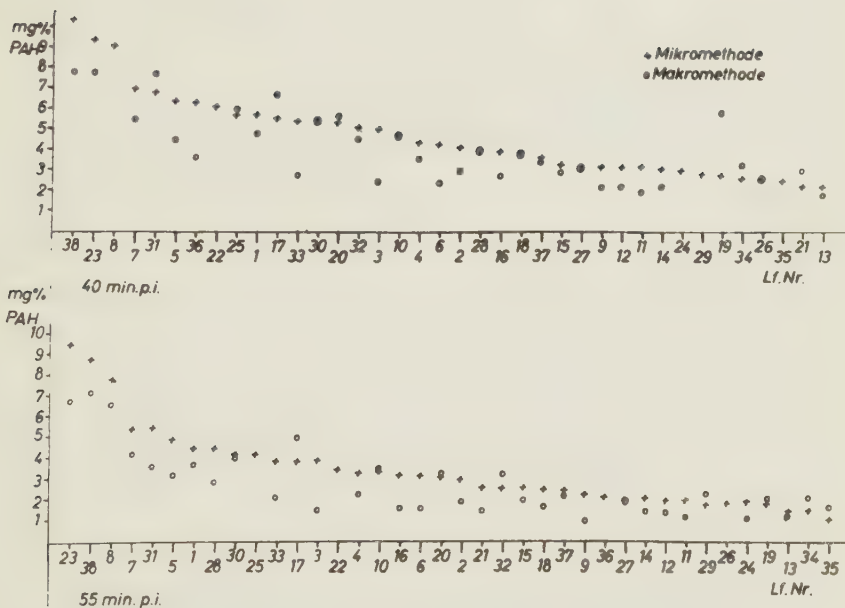


Abb. 10: PAH-Konzentrationen unserer gesamten Untersuchungen
40 min. (oben) und 55 min. p.i. (unten) von 10 ml
20 %-iger PAH-Lösung nach der Mikro- und Makromethode

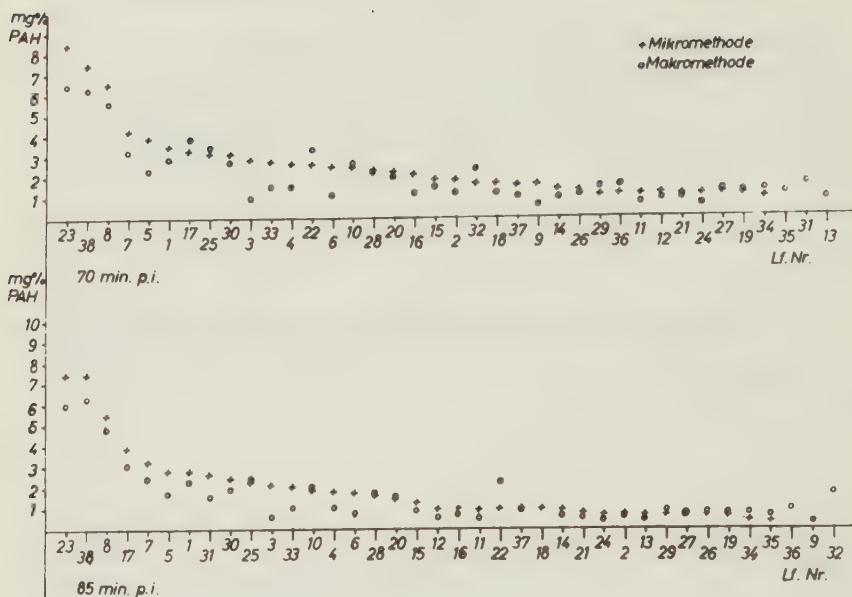


Abb. 11: PAH-Konzentrationen unserer gesamten Untersuchungen
70 min. (oben) und 85 min. (unten) p.i. von 10 ml
20 %-iger PAH-Lösung nach der Mikro- und Makromethode

Auf der Ordinate wurden die mg% PAH und auf der Abszisse die Nummern der zu der jeweiligen Bestimmung zugehörigen Patienten aufgetragen. Es konnte dabei jedoch nicht festgestellt werden, daß mit der post injectionem zunehmend verstrichenen Zeit die Differenzen zwischen den mg% PAH der Mikromethode und den entsprechenden der Makromethode sich vergrößern oder verkleinern.

Die Differenzen zwischen beiden Methoden scheinen also von der post injectionem verstrichenen Zeit unabhängig zu sein.

f) Beschreibung einiger Clearancebestimmungen im Zusammenhang mit dem klinischen Bild und anderen Nierenfunktionsprüfungen

1.) lfd. Nr. 24, F.-B., R. 19 Jahre

Bei dem Patienten handelte es sich um eine orthostatische Albuminurie. Nur kurz nach dem Aufstehen waren geringe Eiweißmengen im Urin feststellbar.

Bei der Bestimmung der PAH-Elimination erhielten wir folgende Werte:

Mikromethode			Makromethode		
	Extinktion	mg% PAH	min.p.i.	Extinktion	mg% PAH
1.	0,135	3,82	25	0,30	3,0
2.	0,105	3,06	40	---	---
3.	0,075	1,91	55	0,11	1,1
4.	0,045	1,14	70	0,07	0,7
5.	0,025	0,76	85	0,045	0,45
Y ₀ :	7,6			5,8	
HWZ:	28 min			23 min.	
Verteilg.-vol.:	26400 ml			34000 ml	
Totalclearance:	660 ml			1000 ml	
" nach Umrechnung					
mit F _k :	<u>600 ml</u>			<u>910 ml</u>	
Hct.:	49 %	F _k (= Körperfaktor) :		0,91	

Bei beiden Clearancemethoden ist also keinerlei Einschränkung vorhanden, denn sie liegen mit 600 ml (Mikromethode) und 910 ml (Makromethode) im Normalbereich. Allerdings besteht bei dieser Bestimmung eine hohe Differenz zwischen beiden Methoden.

Bei der Auftragung der PAH-Konzentrationen (mg%) der 5 Blutentnahmen der Mikro- und Makromethode auf halblogarithmischem Millimeterpapier (Abb. 12) kann man erkennen, daß alle Werte der Mikromethode bzw. die Verbindungslinie dieser 5 Punkte höher liegen als die entsprechenden Werte der Makromethode und beide Geraden annähernd parallel zueinander verlaufen. (Bei der zweiten Blutentnahme der Makromethode konnten die mg% PAH nicht bestimmt werden, da das Zentrifugenröhrchen zersprungen war. Die 3. Blutentnahme der Makromethode erfolgte 5 min. später als die Mikromethode.)

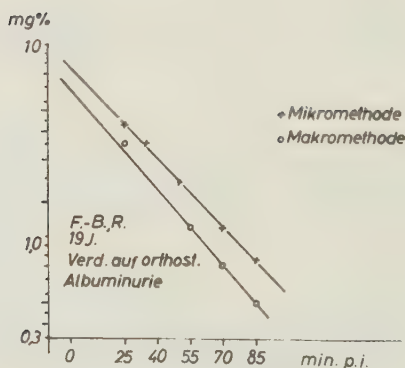


Abb. 12: Darstellung der PAH-Konzentrationen auf halblogarithmischem Millimeterpapier zur graphischen Bestimmung von Y_0 und HWZ.

Durch weitere klinische Untersuchungsmethoden wurden folgende Ergebnisse ermittelt. Bei der Untersuchung des Katheterurins des Patienten konnte bei der Prüfung auf Eiweiß nur einmal eine Trübung festgestellt werden, im Sediment waren einige Plattenepithelien und Leukozyten gefunden worden. Bei der qualitativen Eiweißbestimmung konnten wir bei weiteren Urinuntersuchungen keinerlei Eiweiß feststellen.

Der Blutdruck des Patienten lag mit 125/80 mm Hg ebenfalls im Normalbereich. Der Volhard'sche Versuch zeigte eine genügende Ausscheidung und ein Konzentrationsvermögen bis 1028.

Die harnpflichtigen Substanzen im Serum waren ebenfalls nicht erhöht (Rest -N = 20 mg%, Harnsäure = 5,3 mg%, Indikan:negativ, Xanthoprotein = 18). Die Alkaliereserve betrug 52,8 Vol.%.

Bei der Phenolrotausscheidung betrug die 1. Urinportion (1/2 Stunde nach dem Teetrinken) 225 ml und die 2. Urinportion 285 ml, wobei ein Wert von 41,5 % PSP nach 15 min. ermittelt wurde.

2.) lfd. Nr. 8, E. E. 23 Jahre

Bei diesem Patienten handelt es sich um eine chronische Glomerulo-Nephritis. Die Nieren befanden sich bereits in einem Stadium deutlicher Insuffizienz. Die Diagnose lautet: Ren granulosus mit beginnender Insuffizienz.

Die Clearancebestimmungen ergaben deutlich pathologische Werte: die PAH - Clearance war bei der Makromethode um 65 % und bei der Mikromethode um 75 % im Verhältnis zu den Normalwerten eingeschränkt. Die Inulin - Clearance ergab eine Einschränkung von 26 %.

Bei der PAH - Clearance ermittelten wir folgende Werte:

Mikromethode			Makromethode	
	Extinktion	mg% min. i. p.	Extinktion	mg%
1.	0,45	11,4 25	0,90	9,0
2.	0,36	9,1 40	----	---
3.	0,30	7,8 55	0,66	6,6
4.	0,25	6,5 70	0,56	5,6
5.	0,21	5,5 85	0,48	4,8
Y_0 : 14,8			11,7	
HWZ: 60 min.			65 min.	
Verteilg.-vol.: 13500 ml			17100 ml	
Totalclearance: 120 ml			180 ml	
" nach Umrechnung mit F_k :				
<u>120 ml</u>			<u>180 ml</u>	
Hct.: 40 %			F_k : 1,0	

Bei der Auftragung der Konzentrationen in mg% PAH auf halb-logarithmisches Millimeterpapier (Abb. 13) lagen die Werte der Mikromethode alle über den entsprechenden der Makromethode bzw. die Verbindungslinien der Punkte beider Methoden verliefen annähernd parallel, die Gerade der Mikromethode verlief jedoch über der der Makromethode.

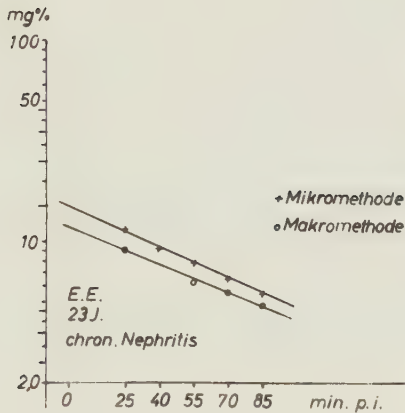


Abb. 13: Darstellung der PAH-Konzentrationen auf halblogarithmischem Millimeterpapier zur graphischen Bestimmung von Y_0 und HWZ.

Anamnestischen Angaben zufolge war bei dem Patienten im Jahre 1951 eine Herdnephritis mit Albuminurie und eine Halsdrüsen - tbc und im Jahre 1953 eine Albuminurie und reaktive Halsdrüsen - tbc festgestellt worden. Im Jahre 1958 traten erstmalig Augenbeschwerden im Sinne einer Retinitis angiospastica auf.

Bei der stationären Aufnahme des Patienten betrug der Blutdruck 220/130. Die Blutsenkung war mit 47/72 deutlich erhöht. Es bestand eine Albuminurie von 2 bis 3 ‰ Esbach. Im Harnsediment wurden Leukozyten, Erythrozyten und reichlich Epithelien gefunden, jedoch keine doppelbrechenden Substanzen.

Der Volhard'sche Konzentrationsversuch ergab ein Konzentrationsvermögen bis 1015. Die harnpflichtigen Substanzen im Serum waren deutlich erhöht: Rest -N = 65,2 mg%, Xanthoprotein = 21, Harnsäure = 4,4 mg%, Indikan = positiv. Die Alkalireserve betrug 31,9 Vol. % .

Bei der Elektrophorese wurde eine Hypalbuminämie bei einer Vermehrung der α_2 Globuline festgestellt. Das Gesamteiweiß lag mit 6,95 % an der unteren Grenze der Norm.

Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergab eine Retinitis angiospastica. Die Phenolrotausscheidung betrug 5,9 % PSP (nach 15 min.) bei einer ersten Urinportion von 65 ml und einer zweiten Urinportion von 37 ml.

Aus allen eben genannten Untersuchungsmethoden lässt sich auf eine deutliche Niereninsuffizienz schließen.

3.) lfd. Nr. 30, G.L. 58 Jahre

Bei dem Patienten handelt es sich um eine Hydronephrose rechts und eine Nierenfunktionsstörung. Anamnestisch gab der Patient an, daß er im Alter von 36 Jahren Nierensteine gehabt hätte und vor 2 Jahren im Anschluß an eine Erkältung "Nierenbluten" aufgetreten sei.

Bei der stationären Aufnahme wurde eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit von 31/58 gefunden. Der Blutdruck war jedoch mit 115/60 mm Hg eher hypoton. Alle qualitativen Eiweißbestimmungen im Urin ergaben eine Opaleszenz. In den Urinsedimenten wurden massenhaft Leukozyten, reichlich Bakterien und mehrere Erythrozyten gefunden.

Der Volhard'sche Wasserversuch ergab eine verzögerte und verringerte Ausscheidung und eine Konzentrationsschwäche (bis 1017).

Die harnpflichtigen Substanzen im Serum waren nicht erhöht (Rest -N = 26 mg%, Xanthoprotein = 17, Harnsäure = 4,2 mg%, Indikan = negativ).

Das intravenöse Pyelogramm zeigte eine extreme Hydronephrose rechts (das Nierenbecken war reichlich hühnereigroß, die Kelche 1. und 2. Ordnung waren erweitert), während das linke Nierenbecken keine zusammenhängende Füllung aufwies und der linke Urether nicht dargestellt werden konnte. Eine einigermaßen ausreichende Kontrastmittelanammlung in der Harnblase trat erst nach 2 Stunden auf, während 4 1/2 Stunden p. i. das rechte Nierenbecken noch immer reichlich Kontrastmittel enthielt. Die Leeraufnahme zeigte dagegen im rechten Nierenpol 2 erbsgrosse Kalkeinlagerungen, die wahrscheinlich als kleine Kelchsteine angesehen werden müssen.

Die Ursache der schweren Harnabflußstörung konnte zunächst nicht geklärt werden.

Die Inulinclearance betrug 118 ml und zeigte keinerlei Einschränkung, während wir bei der PAH - Clearance eine Einschränkung von 28 % sowohl bei der Mikro- als auch bei der Makromethode feststellen konnten. Somit ließ sich auf eine partielle Nierenfunktionsstörung schließen.

Mikromethode			Makromethode	
Extinktion	mg%	min. p.i.	Extinktion	mg%
1. 0,40	8,72	25	---	---
2. 0,255	5,40	40	0,47	5,4
3. 0,185	4,22	55	0,37	4,05
4. 0,15	3,12	70	0,25	2,70
5. 0,11	2,41	85	0,18	1,95

Y_0 : 14

13,5

HWZ: 34,5 min.

31,0 min.

Verteilg.-vol.: 14400 ml

15000 ml

Totalclearance: 330 ml

330 ml

" nach Umrechnung mit F_k :

323 ml

323 ml

Hct.: 35 % F_k : 0,98

In diesem Fall stimmen die PAH-Totalclearancewerte für die Mikro- und Makromethode völlig überein. Die PAH - Eliminationen beider Methoden zeigen eine erhebliche Einschränkung und dürften als ein Beweis der Nierenfunktionsstörung gelten. - Die Auftragung der mg% PAH auf halblogarithmisches Millimeterpapier (Abb. 14) ergibt ohne Berücksichtigung der beiden Werte für die 1. Blutentnahme, die zu hoch erscheinen, eine völlige Übereinstimmung der Werte bei der 2. Blutentnahme, während die Differenz zwischen den Werten der Mikro- und Makromethode mit zunehmender Zeit zur 5. Blutentnahme hin größer wird, wobei die Mikromethodenwerte über den entsprechenden Werten der Makromethode liegen. Bei Verbindung der einzelnen Punkte zu einer Geraden sieht man, daß die Gerade der Makromethode die der Mikromethode überkreuzt.

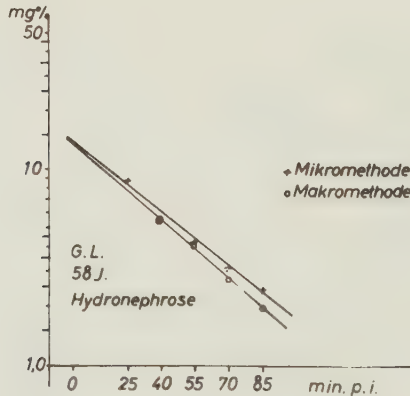


Abb. 14: Darstellung der PAH-Konzentrationen auf halblogarithmischem Millimeterpapier zur graphischen Bestimmung von Y_0 und HWZ.

4.) lfd. Nr. 22, L. A. 35 Jahre

Bei dieser Patientin handelt es sich um eine fixierte Hypertonie mit sekundärer Nierenfunktionsstörung.

Bei der stationären Aufnahme der Patientin lagen die Blutdruckwerte bei 220/120 mm Hg. Es bestand während der ganzen Zeit eine Albuminurie mit Werten um 0,1 bis 0,2 ‰ Esbach. Die Harnsedimente enthielten einzelne Leukozyten, Salze, vereinzelt hyaline Zylinder und Epithelien.

Die harnpflichtigen Substanzen im Serum waren nicht erhöht (Rest -N = 40 mg%, Xanthoprotein = 12).

Ein Nebennierenmarktumor wurde durch Brenzkatechin-Untersuchungen ausgeschlossen.

Die Inulinclearance war mit 52 ml um 48 % im Verhältnis zum Normalwert eingeschränkt.

Die PAH - Clearancebestimmung ergab bei der Makromethode eine Einschränkung von 35 %, bei der Mikromethode von 30 % gegenüber den Normalwerten.

Mikromethode				Makromethode	
	Extinktion	mg %	min. p.i.	Extinktion	mg%
1.	0,37	9,68	25	0,80	9,0
2.	0,21	6,12	40	----	---
3.	0,14	3,55	55	----	---
4.	0,10	2,57	70	0,30	3,3
5.	0,04	1,06	85	0,21	2,53

Y_0 :	17,0	15,5
HWZ :	24,5 min.	31, 5 min.
Verteilg.-vol.:	10500 ml	13000 ml
Totalclearance:	310 ml	290 ml
" nach Umrechnung mit F_k :		
	<u>347 ml</u>	<u>325 ml</u>

Hct: 44 % F_k : 1,12

Die Auftragung der mg% PAH auf halblogarithmisches Millimeterpapier (Abb. 15) zeigt, daß der Wert der Mikromethode bei der 1. Blutentnahme über dem entsprechenden Wert der Makromethode liegt, während alle anderen Werte der Mikromethode unter den entsprechenden Werten der Makromethode liegen. Bei Verbindung der einzelnen Punkte zu einer Geraden, kann man erkennen, daß die Gerade der Makromethode die der Mikromethode überkreuzt.

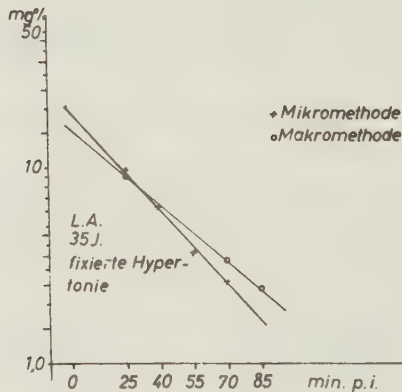


Abb. 15: Darstellung der PAH-Konzentrationen auf halblogarithmischem Millimeterpapier zur graphischen Bestimmung von Y_0 und HWZ.

Die erhebliche Einschränkung der PAH-Elimination als auch der Inulinausscheidung sprechen für eine renale Mitbeteiligung an der Hypertonie, die jedoch wahrscheinlich nicht primärer, sondern sekundärer Natur ist.

g) Zusammenstellung der Ergebnisse nach Krankheitsgruppen
mit den zugehörigen Untersuchungsbefunden

Bei den von uns als Normalfälle beschriebenen Patienten handelte es sich in der Mehrzahl um Patienten mit Durchblutungsstörungen der Beine, bei denen u.a. vor und während der Therapie mit Padutin "Bayer" Clearancebestimmungen gemacht wurden, um eine eventuell auftretende Besserung der Nierendurchblutung, die auf die Padutintherapie zurückzuführen wäre, festzustellen.

Obwohl die Durchblutungsstörungen sich lokal an den Beinen besonders deutlich zeigten, so sind sie jedoch oft nur als lokale Manifestierung im Rahmen einer allgemeinen Durchblutungsstörung, von der das gesamte Gefäßsystem mehr oder weniger stark betroffen ist, anzusehen. Die Clearanceuntersuchungen sollten zur Feststellung einer eventuell vorhandenen bzw. durch das Padutin gebesserten Durchblutungsstörung der Nieren dienen.

Daher haben wir bei einigen Patienten 2 Clearancebestimmungen in einem zeitlichen Intervall von 8 Tagen durchgeführt, wobei wir feststellen konnten, daß jeweils nur geringe Abweichungen der Clearancewerte bei Wiederholung der Clearance bei demselben Patienten bestanden.

Die relative Identität der Befunde zeigt weiterhin die Reproduzierbarkeit der Clearanceergebnisse mit den von uns verwandten Methoden.

Bei den 38 Clearancebestimmungen, die wir durchgeführt haben, bestand schließlich in einem Fall (Nr. 3 und 6) eine ganz erhebliche Abweichung zwischen den Ergebnissen der Mikro- und Makromethode, wobei die Werte der Makromethode im Normalbereich lagen, während die der Mikromethode eine Einschränkung der Nierenfunktion von ca. 25 % zeigten und sich somit eine Differenz von 342 ml bei der Totalclearance ergab. Acht Tage später, bei Wiederholung der Clearancebestimmung zeigten die Ergebnisse im Verhältnis zur vorigen Be-

stimmung nur eine geringe Abweichung, aber eine genau so große Differenz zwischen beiden Methoden.

Während in diesem Fall die Werte für Y_0 und das Verteilungsvolumen noch eine relativ gute Übereinstimmung ergaben, liegt der Grund für die erhebliche Differenz der anderen Werte in den sehr stark differierenden Halbwertszeiten (Makromethode = 22 min. und Mikromethode = 42 min.). Besonders auffällig ist in diesem Fall die hohe Differenz der HWZ zwischen der Mikro- und Makromethode, die im Gegensatz zu allen anderen Bestimmungen steht, wo wir gerade für die HWZ bei Vergleich beider Methoden eine sehr gute Übereinstimmung feststellen konnten.

Auch bei Fall 9 war eine besonders hohe Differenz zwischen beiden Methoden zu verzeichnen.

Die Gesamtzahl der Kranken, die untersucht worden ist, wurde in folgenden Diagnosegruppen tabellarisch zusammengestellt:

1. Durchblutungsstörungen (Tabelle 5)
2. Hypertonie ohne und mit Nierenbeteiligung (Tabelle 6)
3. Nierenerkrankungen (Tabelle 7)
4. Sonstige Erkrankungen (Tabelle 8)

In den Tabellen 9 a-m wurden die Untersuchungsergebnisse von der Gesamtzahl der untersuchten Patienten zusammengestellt.

Die prozentualen Einschränkungskgrade beziehen sich auf die Mindestnormalwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Tabelle 5:

Durchblutungsstörungen

lfd. Nr.	Name	Alter in Jahren	Geschlecht	Diagnose	Totalclearance Mikro- Makro- methode	
2 u. 4	D.A.	56	masc.	Durchblutg.- störung der Beine	u. 427 ml 382 ml	u. 592 ml 477 ml
3 u. 6	M.J.	55	masc.	"	u. 351 ml 378 ml	u. 693 ml 720 ml
5	A.F.	66	masc.	"	319 ml	428 ml
11 u. 12	M.H.	28	masc.	"	u. 560 ml 560 ml	u. 854 ml 775 ml
13	J.P.	47	masc.	"	797 ml	940 ml
15	S.R.	61	masc.	"	550 ml	620 ml
21 u. 29	R.M.	54	masc.	"	u. 616 ml 570 ml	u. 680 ml 502 ml
26	S.R.	53	masc.	"	638 ml	603 ml
31	M.A.	65	masc.	"	253 ml	455 ml
27	W.K.	46	masc.	"	564 ml	545 ml

Tabelle 6:

Hypertonie ohne und mit Nierenbeteiligung

lfd. Nr.	Name	Alter in Jahren	Geschlecht	Diagnose	Totalclearance Mikro- Makro- methode	
10	G.F.	68	fem.	essentielle Hypertonie	348 ml	339 ml
17	P.E.	63	fem.	essentielle Hypertonie	372 ml	284 ml
22	L.A.	35	fem.	fixierte Hypertonie	347 ml	325 ml
32	E.G.	46	fem.	renale Hypertonie	490 ml	408 ml
34	K.K.	60	masc.	essentielle Hypertonie	632 ml	494 ml
35	L.M.	22	fem.	juvenile Hypertonie	717 ml	830 ml
38	B.M.	58	fem.	renale Hypertonie fragl. chron. Nephritis	165 ml	193 ml

Tabelle 7:

Nierenerkrankungen

lfd. Nr.	Name	Alter in Jahren	Geschlecht	Diagnose	Totalclearance	
					Mikro- methode	Makro- methode
8	E.E.	23	masc.	Ren granulosus,	120 ml	180 ml
16	K.A.	30	fem.	beginn. Insuff.		
18	Z.W.	33	masc.	chron. Nephritis	557 ml	883 ml
20	T.A.	42	fem.	Glomerulo- nephritis	465 ml	493 ml
23	B.H.	37	fem.	Zust. n. Nephrektomie	358 ml	347 ml
30	G.L.	58	masc.	nephrot. Syn. m. Niereninsuff.	104 ml	135 ml
36	S.E.	46	fem.	Hydronephrose bds.	323 ml	323 ml
				Nephritis, chron. Poly- arthritis	499 ml	597 ml

Tabelle 8:

Sonstige Erkrankungen

lfd. Nr.	Name	Alter in Jahren	Geschlecht	Diagnose	Totalclearance	
					Mikro- methode	Makro- methode
1 u. 7	N.H.	52	fem.	Plasmocytom	u. 392 ml 355 ml	u. 478 ml 482 ml
9	H.W.	51	masc.	Verd. auf Blei- intoxik.	520 ml	1080 ml
14	D.G.	47	fem.	myeloische Leukämie	648 ml	896 ml
19	O.H.	42	fem.	chron. Poly- arthritis	663 ml	632 ml
24	F.B.R.	19	masc.	Verd. a. orthost. Albumin.	600 ml	910 ml
25	D.F.	66	masc.	Stauungsniere	340 ml	281 ml
28	B.M.	46	fem.	Gutachten	369 ml	392 ml
33	L.A.	52	masc.	Verd. a. diab. Nephropathie	323 ml	627 ml
37	H.H.	46	fem.	Gutachten	497 ml	520 ml

Tabelle 9:

lfd. Nr.	1		2		3	
Name	N. H.		D. A.		M. I.	
Datum	24. 2. 58		11. 3. 58		14. 3. 58	
Alter	52 J.		56 J.		55 J.	
Diagnose	Plasmocytom		Durchblutg.- störung		Durchblutg.- störung	
Hct: makro	18 %		48 %		44 %	
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	11,2	9,6	8,6	8,5	8,4	8,2
HWZ (min.)	42	40,5	35	25	42	22
Verteilg.-Vol.(ml)	17800	20900	23400	23600	23800	24500
Totalclearance(ml)	295	360	470	650	390	770
" umgerechnet mit F_k (ml)	392	478	428	592	351	693
Einschränkungs- grad der PAH- Clearance	13 %	0 %	5 %	0 %	22 %	0 %

Tabelle 9a:

lfd. Nr.	4		5		6	
Name	D. A.		A. F.		M. I.	
Datum	17. 3. 58		18. 3. 58		20. 3. 58	
Alter	56 J.		66 J.		55 J.	
Diagnose	Durchblutg.- störung		Durchblutg.- störung		Durchblutg.- störung	
Hct: makro	47 %		45 %		43 %	
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	8,8	10,5	13,0	11,0	8,4	6,7
HWZ (min.)	37	25	37	30,5	39	26
Verteilg.-Vol.(ml)	22800	19100	15400	18200	23800	30000
Totalclearance(ml)	420	530	310	420	420	800
" umgerechnet mit F_k (ml)	382	477	319	428	378	720
Einschränkungsgrad der PAH-Clearance	15 %	0 %	16 %	0 %	16 %	0 %

Tabelle 9b:

lfd. Nr.	7.		8		9	
Name	N. H.		E. E.		H. W.	
Datum	24. 3. 58		26. 3. 58		28. 3. 58	
Alter	52 J.		23 J.		51 J.	
Diagnose	Plasmocytom		Ren. granulosus beginn. Insuff.		Verd. a. Blei- toxikation	
Hct: makro mikro	18 %		40 %		52 %	
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	13,6	11,1	14,8	11,7	7,6	5,7
HWZ (min.)	40	39	60	65	32	22
Verteilg.-Vol.(ml)	14700	18000	13500	17100	26200	34700
Totalclearance(ml)	250	340	120	180	520	1080
" umgerechnet mit F_k (ml)	355	482	120	180	520	1080
Einschränkungs- grad der PAH- Clearance	21 %	0 %	76 %	64 %	0 %	0 %

Tabelle 9c:

lfd. Nr.	10		11		12	
Name	G. F.		M. H.		M. H.	
Datum	15. 4. 58		7. 5. 58		13. 5. 58	
Alter	68 J.		28 J.		28 J.	
Diagnose	essentielle Hypertonie		Durchblutg.- störung		Durchblutg.- störung	
Hct: makro mikro	37) 37)	37 %	52) 51)	51 %	51) 51)	51 %
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	10,0	9,6	7,4	6,2	7,4	7,0
HWZ (min.)	35,5	38	30	23	30	23
Verteilg.-Vol.(ml)	20000	20900	26900	32300	26900	28800
Totalclearance(ml)	395	385	630	960	630	870
" umgerechnet mit F_k (ml)	348	339	560	854	560	775
Einschränkungs- grad der PAH- Clearance	11 %	13 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Tabelle 9d:

lfd. Nr.	13		14		15	
Name	I. P.		D. G.		S. R.	
Datum	14. 5. 58		13. 8. 58		18. 8. 58	
Alter	47 J.		47 J.		61 J.	
Diagnose	Durchblutg.- störung		myeloische Leukämie		Durchblutg.- störung	
Hct: makro	48)	47 %	35)	35 %	39,5)	40 %
mikro	46)		35)		40)	
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	5,5	5,5	8,2	6,2	7,8	7,7
HWZ (min.)	30	25	28	26,5	33	29
Verteilg.-Vol.(ml)	36000	36000	24500	32200	25500	26000
Totalclearance(ml)	830	980	600	830	550	620
" umgerechnet mit F_k (ml)	797	940	648	896	550	620
Einschränkungs- grad der PAH- Clearance	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Tabelle 9e:

lfd. Nr.	16		17		18	
Name	K. J.		P. E.		Z. W.	
Datum	21. 8. 58		25. 8. 58		26. 8. 58	
Alter	30 J.		63 J.		33 J.	
Diagnose	chron. Nephritis		essentielle Hypertonie		Herdnephritis	
Hct: makro	46)	45 %	43 %		54)	54 %
mikro	45)				54)	
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	8,2	7,2	10,6	10,4	9,6	10,5
HWZ (min.)	37	27	33	45	29	24
Verteilg.-Vol.(ml)	24500	28000	18800	19200	21000	19000
Totalclearance(ml)	460	730	380	290	500	530
" umgerechnet mit F_k (ml)	557	883	372	284	465	493
Einschränkungs- grad der PAH- Clearance	0 %	0 %	5 %	26 %	7 %	1 %

Tabelle 9f:

lfd. Nr.	19		20		21	
Name	D. H.		T. A.		R. M.	
Datum	27. 8. 58		13. 9. 58		17. 9. 58	
Alter	42 J.		42 J.		54 J.	
Diagnose	z.B.Niere		Zust.nach Nephrektomie		Durchblutg.-störung	
Hct:	46 %		47) 49 %		47,5) 48 %	
makro						
mikro						
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	9,4	11,0	18,0	18,0	8,0	7,5
HWZ (min.)	23	20	24	24,5	25	24
Verteilg.-Vol.(ml)	21400	18300	11200	11200	25000	26500
Totalclearance(ml)	650	620	320	310	700	770
" umgerechnet mit F _k (ml)	663	632	358	347	616	680
Einschränkungsgrad der PAH-Clearance	0 %	0 %	28 %	31 %	0 %	0 %

Tabelle 9g:

lfd. Nr.	22		23		24	
Name	L. A.		B. H.		F.-B. R.	
Datum	18.10.58		25. 10. 58		24. 10. 58	
Alter	35 J.		37 J.		19 J.	
Diagnose	Fixierte Hypertonie		nephrot. Syndrom mit Niereninsuff.		Orthostat. Albuminurie	
Hct:	44 %		42 %		48,0) 49 %	
makro						
mikro						
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	19,0	15,5	14,0	10,2	7,6	5,8
HWZ (min.)	24,5	31,5	98	105	28	23
Verteilg.-Vol.(ml)	10500	13000	14300	19700	26400	34000
Totalclearance(ml)	310	290	100	130	660	1000
"umgerechnet mit F _k (ml)	347	325	104	135	600	910
Einschränkungsgrad der PAH-Clearance	31 %	35 %	79 %	73 %	0 %	0 %

Tabelle 9 h:

lfd. Nr.	25		26		27	
Name	D. F.		G. L.		W. K.	
Datum	1. 11. 58		4. 11. 58		5. 11. 58	
Alter	66 J.		53 J.		46 J.	
Diagnose	Stauungs- niere		Durchblutg.- störung		Durchblutg.- störung	
Hct: makro	52)	51 %	48)	48 %	52)	52 %
Hct: mikro	51)		47,5)		51,5)	
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	11,0	13,0	62	7,1	9,2	10,0
HWZ (min.)	38	38	31	28	24,5	24,0
Verteilg.-Vol.(ml)	19200	15500	32500	28500	21700	20000
Totalclearance(ml)	350	290	750	710	600	580
" umgerechnet mit F_k (ml)	340	281	638	603	564	545
Einschränkungs- grad der PAH- Clearance	13 %	28 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Tabelle 9i:

lfd. Nr.	28		29		30	
Name	P. M.		R. M.		G. L.	
Datum	15. 11. 58		22. 11. 58		29. 11. 58	
Alter	46 J.		54 J.		58 J.	
Diagnose	Gutachten		Durchblutg.- störung		bds. Hydro- nephrose	
Hct: makro	40,0)	41 %	45)	45 %	33)	35 %
Hct: mikro	41,5)		44,5)		36)	
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	10,5	8,3	9,0	7,8	14,0	13,5
HWZ (min.)	32	37,5	23	30	34,5	31
Verteilg.-Vol.(ml)	19200	23800	22200	25700	14400	15000
Totalclearance(ml)	415	440	670	590	330	330
" umgerechnet mit F_k (ml)	369	392	570	502	323	323
Einschränkungs- grad der PAH- clearance	26 %	22 %	0 %	0 %	28 %	28 %

Tabelle 9 k:

lfd. Nr.	31'		32		33	
Name	M. A.		E. G.		L. A.	
Datum	3. 12. 58		8. 12. 58		10. 12. 58	
Alter	65 J.		46 J.		52 J.	
Diagnose	Durchblutg.- störung		renale Hypertonie		Verd.a.diabet. Nephropathie	
Hct:makro	66)	66 %	45)	45 %	36)	36 %
mikro	66,5)		45)		35)	
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	16,0	9,2	17,0	9,9	13,0	7,0
HWZ (min.)	34,5	34	21	35	32,5	32
Verteilg.-Vol.(ml)	12500	21800	12000	20200	15500	28700
Totalclearance(ml)	250	450	480	400	330	640
" umgerechnet mit F_k (ml)	253	455	490	408	323	627
Einschränkungs- grad der PAH- Clearance	35 %	0 %	2 %	18 %	28 %	0 %

Tabelle 9 l:

lfd. Nr.	34		35		36	
Name	K. A.		L. M.		S. E.	
Datum	13. 12. 58		19. 12. 58		22. 12. 58	
Alter	60 J.		22 J.		46 J.	
Diagnose	essentielle Hypertonie		juvenile Hypertonie		Nephritis	
Hct:makro	48)	48 %	44)	44 %	38)	39 %
mikro	47,5)		44,5)		40)	
	mikro	makro	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	8,8	10,5	12,5	8,0	17,0	11,5
HWZ (min.)	22	24	16,8	21,0	18,5	25
Verteilg.-Vol.(ml)	22600	19200	16200	25000	11800	18700
Totalclearance(ml)	710	550	710	820	430	515
" umgerechnet mit F_k (ml)	632	494	717	830	499	597
Einschränkungs- grad der PAH- Clearance	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Tabelle 9 m:

Lfd. Nr.	37		38	
Name	H. H.		B. M.	
Datum	12. 1. 59		14. 1. 59	
Alter	46 J.		58 J.	
Diagnose	Gutschten		renale Hypertonie	
Hct: makro	41 %		42,0)	43 %
mikro			43,5)	
	mikro	makro	mikro	makro
Yo (mg%)	10,1	9,6	17,0	12,0
HWZ (min.)	27	26	60	75
Verteilg.-Vol.(ml)	19800	21000	11800	17000
Totalclearance(ml)	505	560	135	158
" umgerechnet mit F_k (ml)	497	520	165	193
Einschränkungs- grad der PAH- Clearance	0,6 %	0 %	63 %	57 %

D. Besprechung und Schlußfolgerungen:

=====

Bei den simultanen vergleichenden Untersuchungen über die PAH-Elimination bei fallendem Plasmaspiegel mit Hilfe der Mikromethode nach Kalant und der Makromethode nach Dost und Uhlmann wurden bei nierengesunden Personen folgende Mittelwerte gefunden:

Tabelle 10:

	Eigene Untersuchungen		Werte nach Uhlmann
	Mikromethode	Makromethode	Makromethode
Y ₀ :	9,2 ± 0,45 mg%	8,3 ± 0,38 mg%	----
HWZ:	26,7 ± 1,26 min.	26,7 ± 1,0 min.	23,7 ± 0,5 min.
Verteilg.-vol.:			
	23540 ± 390 ml	25370 ± 1093 ml	20670 ml
Total-clearance:			
	593,22±18,99 ml	665,84±35,18 ml	609± 17,4 ml

Für die Mikromethode nach Kalant haben wir bis jetzt in der Literatur noch keine Angaben über bereits ermittelte Normalwerte gefunden. Es liegen, soweit wir übersehen konnten, bisher nur Angaben über Normalwerte der Halbwertszeit der Mikromethode nach KIMBEL (Beschreibung auf Seite 9) vor.

Der Zweck unserer Untersuchungen bestand in dem Vergleich der Ergebnisse, die wir nach der Mikro- und Makromethode ermittelt haben.

Durch Vergleich unserer Mittelwerte für die Mikromethode mit denen der Makromethode, konnten wir feststellen, daß die PAH-Totalclearance der Mikromethode um 13 % niedriger als die der Makromethode gelegen war. Zwischen beiden Methoden bestand eine absolute Differenz von 72,62. Ein Vergleich mit den von

UHLMANN angegebenen Mittelwerten der Makromethode ergab, daß die Mikromethode niedriger liegt, während unsere PAH-Total-clearancemittelwerte für die Makromethode höher als die von UHLMANN angegebenen Werte sind. Im Verhältnis zu den von GOLDRING und CHASIS und SCHETTLER ermittelten PAH-Clearancewerten bei konstantem Plasmaspiegel lagen unsere Mittelwerte niedriger, während im Vergleich zu den von PFEIFFER angegebenen Werten unsere Mittelwerte, sowohl der Mikro- als auch der Makromethode höher lagen. Dagegen lagen unsere Mittelwerte im Verhältnis zu denen von SCHEPMANN für die Makromethode höher und für die Mikromethode etwas niedriger, wie aus Tabelle 11 zu entnehmen ist.

Tabelle 11:

<u>PAH - Clearancewerte bei</u>	
<u>konstantem Plasmaspiegel</u>	<u>fallendem Plasmaspiegel</u>
Goldring und Chasis:	Uhlmann: (Makromethode)
697 ± 135,9 ml (Männer)	609 ± 17,4 ml
594 ± 102,4 ml (Frauen)	Keuth u. Neumann:
Schettler: 690 ± 134 ml	693 ± 102 ml (Kinder
Schepmann: 613 ± 107 ml	4 -14 Jahre)
Pfeiffer: 509 ± 94,2 ml	Rubin, Bruck, Rapoport:
Rohwedder: 500 - 750 ml	361 -872 ml (bei Kindern
(bei Kindern v. 5-15 J.)	v. 1-14 Jahren)
Friederiszick:	Rubin, Bruck, Rapoport:
585 (332 - 717)ml	128 - 781 ml (bei Säug-
(bei Kindern v. 1-14 J.)	lingen 0-1 J.)
Friederiszick:	Eigene Ergebnisse:
144 -640 ml	Makromethode:
(bei Säuglingen v. 0-2 J.)	665,8 ± 35,2 ml
	Mikromethode (nach Kalant):
	593,2 ± 18,9 ml
	Mikromethode (nach Kimbel) bei
	Schreiter: 654 ± 175 ml
	(Kinder 7-15 J.)

Unser Mittelwert für das Verteilungsvolumen lag bei der Mikromethode mit 23540 ml im Vergleich zur Makromethode (25370 ml) um 7,7 % niedriger als bei der Makromethode. Der von Uhlmann angegebene Mittelwert ist niedriger gelegen als unsere Werte für das Verteilungsvolumen, sowohl der Mikro- als auch der Makromethode. Die von uns gefundenen Mittelwerte für die PAH-Halbwertszeit waren bei der Mikro- und Makromethode völlig übereinstimmend. Unsere Mittelwerte liegen mit 26,7 min. höher als die Normalwerte aller anderen Autoren, jedoch noch im Bereich der von anderen Untersuchern angegebenen Schwankungsbreite, wie aus Tabelle 12 ersichtlich ist.

Tabelle 12:

HWZ (min.) für PAH	
Schwankungsbreite	Mittelwerte u. Schwankungsbreite
Wittkopf: 17 - 22	Uhlmann: $23,7 \pm 0,5$ (Makrometh.)
Dutz: 13,8 - 31,6	Dietel u. Polster: $21,3 \pm 0,9$ (Schulkinder)
Klauer: 19 - 22	Essigke u. Heuchel: $21,7 \pm 4,56$ (Mikromethode nach Kimbel) 12 - 35
Clausen: 19	Keuth u. Neumann: $21,0 \pm 2,83$ (Mikromethode nach Kimbel). (Kinder 4-14 J.)
Dost: 10,9-29,7	Eigene Werte: $26,7 \pm 1,26$ (Mikromethode nach Kalant) 17 - 33
Dost: 17,8 (bei Schulkindern)	(Makromethode) $26,7 \pm 1,0$ 20 - 34

Während von Wittkopf, Clausen und Klauer nur eine sehr geringe Streuung der PAH-HWZ bei Normalfällen (17 - 22) angegeben wird, geben Dost, Dutz, Essigke und Heuchel eine außerordentlich große Schwankungsbreite der PAH-HWZ bei Normalfällen an (12 - 35).

Eigenen Ergebnissen zufolge, müssen wir uns der Ansicht von Dost, Dutz, Essigke und Heuchel, also einer grossen Schwankungsbreite der PAH-HWZ bei Normalfällen anschließen (Mikromethode 17 - 33, Makromethode 20 - 34). Auch wir würden Halbwertszeiten über 35 min. als sicher pathologisch auswerten.

Um Ursachen für die abweichenden Ergebnisse zwischen der Mikro- und Makromethode zu finden bzw. eventuell methodisch bedingte Fehlermöglichkeiten auszuschließen, haben wir u.a. die Eichkurven für die Mikro- und Makromethode überprüft. Dabei konnten wir jedoch feststellen, daß beide Eichkurven bzw. die Mittelwerte der gemessenen Extinktionen bei bekannten PAH-Konzentrationen eine völlige Übereinstimmung aufwiesen (Abb. 16), was aus Tabelle 13 zu entnehmen ist.

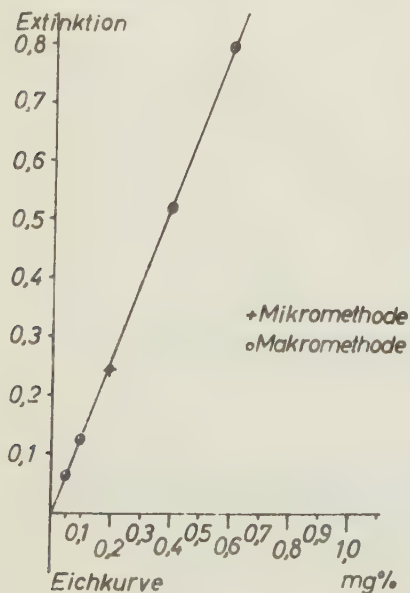


Abb. 16:
Eichkurve für die
Mikro- und die
Makromethode

Tabelle 13:

Extinktionen (Mittelwerte)		
mg %	Mikromethode	Makromethode
0,05	0,07	0,07
0,1	0,14	0,14
0,2	0,28	0,29
0,4	0,54	0,54
0,6	0,79	0,79
0,8	1,03	1,03
1,0	1,27	1,26

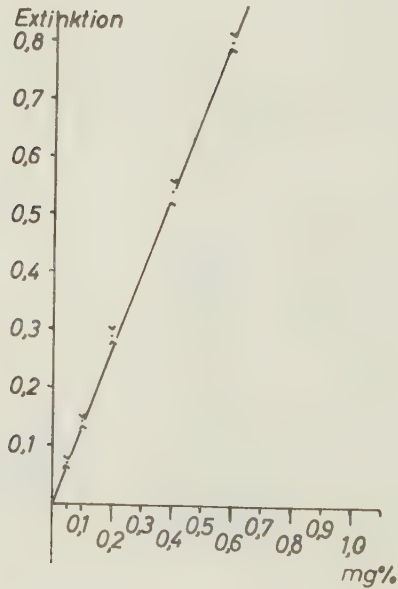


Abb. 17: Abweichungen der Extinktionen vom Mittelwert bei Messungen am Pulfrich-Stufenphotometer.

Aus Abb. 17 ist die Abweichung (Haken) der gemessenen Extinktionen im Verhältnis zum Mittelwert (Punkt) der Extinktionen zu entnehmen. Diese Schwankung dürfte jedoch ebenfalls im normalen Bereich der Ablesung bzw. des subjektiven Fehlers, der ja zu jeder Ablesung am Stufenphotometer hinzukommt, gelegen sein. Einen Fehler auf Grund von Eichkurvenungenauigkeiten halten wir für ausgeschlossen. Weiterhin haben wir bei 3 Clearancebestimmungen (lfd. Nr. 36, 37, 38) neben der Mikro- und Makromethode noch eine zusätzliche Clearancebestimmung im Serum, das aus den Blutentnahmen für die Makromethode gewonnen wurde, nach der Mikromethode durchgeführt.

Zu Abb. 18 lfd. Nr. 36:

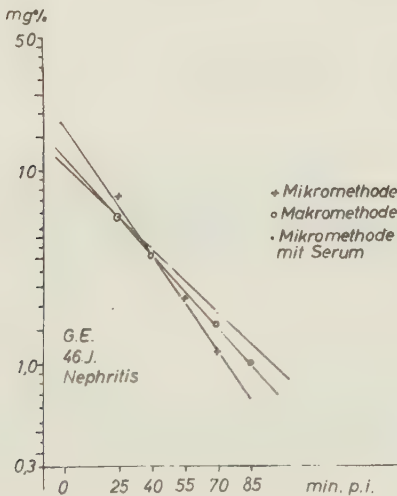


Abb. 18: Vergleich zwischen den Ergebnissen bei Durchführung der Mikromethode im Serum im Gegensatz zu der Kalant-schen Mikromethode (im capillaren Vollblut) u. der Makromethode (im Serum).

Auf halblogarithmischem Millimeterpapier wurden die Konzentrationen der PAH in mg% für die Mikromethode (Capillarblut), die Makromethode (Venenblut) und das Serum (aus Venenblut gewonnen), das nach der Mikromethode behandelt wurde, dargestellt. Dabei ließ sich feststellen, daß sich alle drei Geraden bei ca. 30 min. p.i. überschneiden und mit zunehmender Zeit divergieren, wobei die Gerade des nach der Mikromethode behandelten Serums am höchsten, die der Makromethode in der Mitte und die Gerade der Mikromethode am niedrigsten verläuft. Folgende andere Werte wurden bestimmt:

	Mikromethode	Makromethode	Mikromethode im Serum
Y_0 :	17,0	11,5	11,0
HWZ:	18,5 min.	25 min.	27 min.
Verteilg.-vol.:	11800 ml	18700 ml	18300 ml
Totalclearance:	430 ml	515 ml	475 ml
" nach Umrechnung mit F_k :	499 ml	597 ml	551 ml
Einschränkung:	0 %	0 %	0 %

In diesem Fall, der 3 verschiedene Clearancewerte ergab, wobei der Wert der Totalclearance bei der Bestimmung im Serum nach der Mikromethode zwischen den Werten der Mikro- und Makromethode lag, mußte jedoch eine Korrektur für Y_0 ($Y_0 = 17,0 =$ Korrekturwert) bei der Mikromethode vorgenommen werden, weshalb in diesem Fall bei einem Vergleich der drei Werte Vorsicht geboten ist. (Aus der Verbindungslinie der PAH - Konzentrationen mit t_0 hätte sich ein Y_0 - Wert von 20,0 ergeben. Der Grenzwert für Y_0 beträgt jedoch 17,0, weshalb obiger Korrekturwert eingesetzt wurde).

Zu Abb. 19 (lfd. Nr. 37):

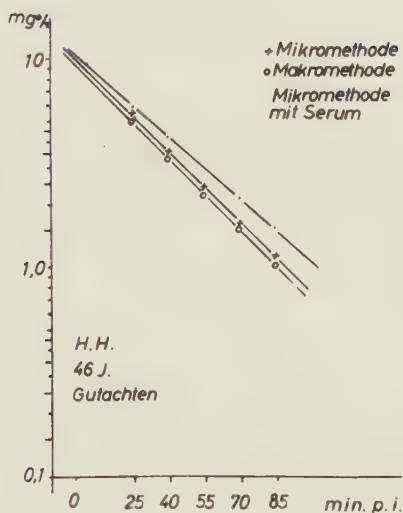


Abb. 19: Vergleich zwischen den Ergebnissen bei Durchführung der Mikromethode im Serum im Gegensatz zu der Kallant'schen Mikromethode (im capillaren Vollblut) und der Makromethode (im Serum).

Bei der Auftragung der Konzentrationen in mg% PAH auf halb-logarithmischem Millimeterpapier fällt auf, daß die so ermittelten Geraden für die Mikro- und Makromethode und für das nach der Mikromethode verarbeitete Serum annähernd parallel verlaufen bzw. eine nur geringe Divergenz mit zunehmender p.i. verstrichener Zeit zeigen, wobei letztgenannte Gerade am höchsten gelegen ist, während die Gerade der Mikromethode in der Mitte und die Gerade der Makromethode am tiefsten

verläuft. Es wurden folgende Werte bestimmt:

	Mikromethode	Makromethode	Serum nach Mikro- methode
Y_0 :	10,1	9,6	10,1
HWZ:	27 min.	26 min.	31,5 min.
Verteilg.-vol.:	19800 ml	21000 ml	19800 ml
Totalclearance:	505 ml	560 ml	440 ml
" nach Umrech- nung mit F_k :	497 ml	520 ml	409 ml
Einschränkung:	0,6 %	0 %	18 %

In diesem Fall ist der Wert der Totalclearance für die Mikromethode am höchsten gelegen; der Wert der Makromethode ist geringgradig eingeschränkt, während der Wert für das nach der Mikromethode behandelte Serum erheblich niedriger liegt und bereits eine Einschränkung von 18 % ergibt. Die größte Abweichung der Werte bei den drei Bestimmungen zeigt in diesem Fall die Halbwertszeit.

Zu Abb. 20 (lfd. Nr. 38):

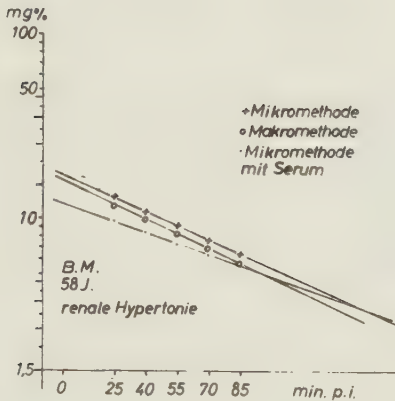


Abb.20: Vergleich zwischen den Ergebnissen bei Durchführung der Mikromethode im Serum im Gegensatz zu der Kalant'schen Mikromethode (im capillaren Vollblut) und der Makromethode (im Serum).

Bei der Darstellung der Konzentrationen an mg% PAH auf halblogarithmischem Millimeterpapier ergibt sich für die Gerade der Mikromethode und die Gerade des nach der Mikromethode behandelten Serums ein annähernd paralleler Verlauf (die Gerade der Mikromethode liegt höher), während die Gerade der Makromethode die beiden anderen Geraden überkreuzt und am tiefsten gelegen ist. Es wurden hier bei allen drei

Bestimmungen stark pathologische Werte ermittelt und eine erheblich eingeschränkte Totalclearance festgestellt. (Die Patientin hatte eine nephrogene Hypertonie, wahrscheinlich bei einer chronischen Nephritis). Folgende Werte wurden bestimmt:

	Mikromethode	Makromethode	Serum nach Mikromethode
Y_0 :	17,0	12,0	16,0
HWZ:	60 min.	75 min.	57 min.
Verteilg.-vol.:	11800 ml	17000 ml	16700 ml
Totalclearance:	135 ml	158 ml	205 ml
" nach Umrechnung mit F_k :	165 ml	193 ml	250 ml
Einschränkung:	63 %	55 %	45 %

Bei dieser Bestimmung ist die Totalclearance der Mikromethode am meisten eingeschränkt und zeigt den niedrigsten Wert; an zweiter Stelle folgt die Makromethode mit einer Einschränkung von 55 %. Das nach der Mikromethode behandelte Serum weist mit 45 % die geringste Einschränkung und höchste Totalclearance und im Verhältnis zu den beiden anderen Bestimmungen die geringste Halbwertszeit auf.

Bei diesen drei Bestimmungen der Mikro- und Makromethode und des nach der Mikromethode behandelten Serums haben sich also praktisch drei verschiedene Möglichkeiten in dem Sinne ergeben, daß einmal die Werte für das nach der Mikromethode behandelte Serum höher, einmal in der Mitte und einmal niedriger im Vergleich zu den beiden anderen Bestimmungen liegen. Da bei dieser Versuchsreihe zahlenmäßig nur wenig Bestimmungen durchgeführt werden konnten, läßt sich hierbei keine Regel aufstellen.

Rein empirisch konnten wir weiterhin an Hand eigener Untersuchungsergebnisse feststellen, daß bei Patienten mit einem relativ niedrigen Hämatokritwert, d.h. einem relativ hohen Plasmaanteil (z.B. lfd. Nr. 30 und 37) die Differenz zwischen der Mikro- und Makromethode geringer war, als bei Patienten mit einem hohen Hämatokritwert d.h. einem relativ geringen Plasmaanteil (z.B. lfd. Nr. 9), wo eine große Differenz zwischen beiden Methoden zu verzeichnen war. Diese Feststellung konnten wir aber zahlenmäßig und methodisch nicht sichern, sondern sie lediglich als zufällig gefundene Begebenheit anführen. Bei dem größten Teil der Bestimmungen der Hämatokritwerte wurde der Hct. im venösen Blut (Makromethode) und im Capillarblut (Mikromethode) bestimmt und verglichen. Dabei konnten aber keine erheblichen Abweichungen festgestellt werden. Allerdings ist es verständlich, daß bei niedrigen Hämatokritwerten und somit einem relativ höheren Serumanteil als bei den normalen Hämatokritwerten auch für die Konzentrationen an PAH entsprechend höhere Werte gefunden werden und somit eine geringere Differenz zu der Makromethode resultiert bzw. daß in diesen Fällen der Schwankungsbereich zwischen der Mikro- und Makromethode geringer wird. Genau umgekehrt wäre es bei einem relativ hohen Hct.-Wert, wobei die PAH - Konzentrationen zu niedrig berechnet werden würden.

NEWMAN, sowie BRUN und Mitarbeiter erhielten bei fallendem Plasmaspiegel niedrigere Clearancewerte als bei konstantem Plasmaspiegel, was sie mit der arterio - venösen Differenz begründeten. KALANT fordert daher die Verwendung von arteriellem bzw. capillarem Blut, das im Falle der PAH dem arteriellen Blut weitgehend entspricht, um somit höhere Clearancewerte zu erhalten. Nach KALANT soll die Clearance bei arteriellem Blut ca. 10 - 20 % höher liegen als bei venösem Blut. Unsere Untersuchungen haben dieses jedoch nicht bestätigt, sondern im Gegenteil lagen bei uns in den meisten Fällen die Werte für die PAH - Clearance im venösen Blut höher. Jedoch waren die PAH - Konzentrationen im Capillarblut in den

meisten Fällen etwas höher gelegen als bei der Makromethode (Venenblut). MOELLER und WELTE gaben ebenfalls an, daß die gefundenen Werte für die PAH - Konzentrationen der Makromethode in den meisten Fällen etwas höher als die der Mikromethode liegen. Bei unseren Untersuchungen ergab sich, wie bereits gesagt, das Gegenteil.

Weiterhin konnte bei unseren Untersuchungen festgestellt werden, daß die Schwankungen zwischen der Mikro- und Makromethode im Normalbereich am größten waren, während bei den pathologischen Fällen, d.h. mit zunehmender Einschränkung der Totalclearance die Differenz zwischen beiden Methoden immer geringer wird. Man könnte vielleicht erwägen, daß, wie wir auch ermitteln konnten, die Mikromethode einen etwas niedrigeren Normalbereich als die Makromethode hat. Somit müßte man für den Normalbereich der Mikromethode etwas niedrigere Werte als für die Makromethode festsetzen. Jedoch bei den pathologischen Fällen ist die Differenz der Schwankungsbereiche zwischen den beiden Methoden geringer als im Normalbereich. Wie bereits angeführt, können die großen Abweichungen der Makromethode im Normalbereich ohne weiteres auch an der graphischen Auflösung liegen, da in diesem Bereich die Kurven außerordentlich zusammengedrängt verlaufen und infolge der halblogarithmischen Einteilung des Millimeterpapiers bei den höheren Werten die Ablesung recht ungenau wird. Wichtig wäre nochmals zu erwähnen, daß im pathologischen Bereich zwischen der Mikro- und der Makromethode keine wesentlichen Differenzen bestehen, so daß die Mikromethode für klinisch orientierende Untersuchungen mit gleicher Zuverlässigkeit wie die Makromethode anwendbar ist.

Da klinisch an und für sich nur die Einschränkungsgrade der Nierenfunktionen bedeutungsvoll sind, möchten wir die Mikromethode als die einfachere Methode der PAH-Clearancebestimmungen für die Praxis durchaus empfehlen.

Da bekannt ist, daß die PAH-Konzentrationen im Armvenenblut stets großen Schwankungen unterworfen sind und niemals re-

präsentativ für die Nierenarterie sein können, unterstützen wir die Forderung nach der Heranziehung arterieller Werte, wie sie u.a. annähernd die Mikromethode im Fall der PAH liefert, zur Clearanceberechnung.

Durch die Mikromethode nach Kalant, die eine erhebliche methodische Vereinfachung der Clearancebestimmung darstellt, kann den Clearanceverfahren in der klinischen Routinediagnostik ein größerer Anwendungsbereich eingeräumt werden.

Es ist aber ausdrücklich zu betonen, daß für wissenschaftliche Untersuchungen und Fragestellungen die Benutzung der klassischen Clearancemethoden mit konstantem Plasmaspiegel und Dauerinfusion zu fordern ist.

Da für klinische Zwecke meistens die Angabe genügt, um wieviel Prozent die PAH-Elimination gegenüber der Altersnorm herabgesetzt ist, und diese Feststellung größenordnungsmäßig befriedigend mit Hilfe der Mikromethode getroffen werden kann, kann die Mikromethode anstatt oder neben anderen integrierenden Nierenfunktionsproben (z.B. Harnstoff- oder Kreatinin-clearance) Verwendung finden.

E. Zusammenfassung:

=====

Es wurde bei 38 Patienten (Nierengesunde und Nierenkranke) die PAH-Elimination nach der Mikromethode nach Kalant im Capillarblut und nach der Makromethode nach Dost und Uhlmann im venösen Blut bei fallendem Plasmaspiegel und einmaliger PAH-Injektion bestimmt.

Eigene Untersuchungen und Berechnungen ergaben folgende Mittelwerte bei Nierengesunden:

	Mikromethode	Makromethode	
Y_0 :	$9,2 \pm 0,45 \text{ mg\%}$	$8,3 \pm 0,38 \text{ mg\%}$	(Y ₀ = PAH-Konzentration im Serum, unmittelbar nach d.i.v. Injektion=fiktive Anfangskonzentration)
HWZ:	$26,7 \pm 1,26 \text{ min.}$	$26,7 \pm 1,0 \text{ min.}$	
Verteilg.-vol.:	$23540 \pm 390 \text{ ml}$	$25370 \pm 1093 \text{ ml}$	
Totalclearance:	$593,22 \pm 18,99 \text{ ml}$	$665,84 \pm 35,18 \text{ ml}$	

Die vergleichende Untersuchung der Mittelwerte zwischen beiden Methoden ergab, daß bei Nierengesunden die PAH-Totalclearance der Mikromethode um 13 % niedriger als die der Makromethode lag.

Dieser Unterschied wurde mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27 % statistisch gesichert. (T_{Diff.} betrug 48,41 und war größer als das 3σ-Äquivalent).

Weiterhin wurde ein Vergleich zwischen unseren Mittelwerten und denen anderer Autoren für die PAH-Elimination angestellt. Im Vergleich zu den von Uhlmann angegebenen Mittelwerten der Makromethode, lag unser Mittelwert der Mikromethode niedriger, während unser Mittelwert für die Makromethode höher als der von Uhlmann angegebene Mittelwert lag.

Es wurde ferner festgestellt, daß die Schwankungen zwischen der Mikro- und Makromethode im Normalbereich am größten waren, während im pathologischen Bereich bei Nierenkranken mit zunehmender Einschränkung der Totalclearance die Differenz

zwischen beiden Methoden immer geringer wird. Die großen Abweichungen der Makromethode im Normalbereich können ohne weiteres an der graphischen Auflösung und ungenauen Ableitung der höheren Werte, infolge der halblogarithmischen Einteilung des Millimeterpapiers, liegen.

Da im pathologischen Bereich zwischen der Mikro- und der Makromethode keine wesentlichen Differenzen bestehen, ist die Mikromethode für klinisch orientierende Untersuchungen mit gleicher Zuverlässigkeit wie die Makromethode anwendbar. Für wissenschaftliche Untersuchungen ist jedoch nach wie vor die Anwendung der Clearancemethoden mit konstantem Plasmaspiegel zu fordern.

Wir schließen uns der Forderung nach Zugrundelegung arterieller Werte statt venöser für die Clearanceberechnung an und empfehlen die Mikromethode nach Kalant als eines der einfachsten Verfahren der Bestimmung der PAH-Elimination für die klinische Diagnostik.

Die experimentellen Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden z.T. noch an der II. Medizinischen Universitätsklinik in Halle/S. unter Anleitung von Herrn Professor Heidelberg durchgeföhrt und an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main bei Herrn Professor Heintz fortgeföhrt und beendet.

Den Herren Professoren Heidelberg und Heintz danke ich für die Themenstellung, Unterstützung und die Überlassung der Arbeitsplätze.

Literaturangaben:

=====

1. Albus, G. P. und G. Hand: *Klin. Wschr.* 30, 611 (1952)
2. Bettge, S.: *Klin. Wschr.* 31, 979 (1953) u. 34, 426 (1956)
3. Clausen, H.: *Zschr. ges. Inn. Med.* 7, 697 (1952)
4. Clausen, H.: *Ärztl. Forsch.* 149, II (1952)
5. Clausen, H. und H. Klauer: *Zschr. ges. exper. Med.* 119, 490 (1952)
6. Clausen, H. und H. Klauer: *Zschr. ges. Inn. Med.* 189, (4), (1954)
7. Clausen, H.: *Zschr. ges. Inn. Med.* 6, 305 (1954)
8. Dietel, V. und H. Polster: *M Schr. Kinderhk.* 106, 197 (1958)
9. Dost, Fr.: *Klin. Wschr.* 27, 257 (1949)
10. Dost, F. H.: *Arch. exper. Path. u. Pharmak.* 213, 435 (1951)
11. Dost, F. H. und T. Götze: *M Schr. Kinderhk.* 102, 219 (1954)
12. Dost, F. H.: *Zschr. Inn. Med.* 546 (1954)
13. Dutz, H.: *Zschr. ges. Inn. Med.* 13, 615 (1952)
14. Dutz, H.: *Zschr. ges. Inn. Med.* 13, 638 (1952)
15. Dutz, H.: *Zschr. ges. Inn. Med.* 8, 386, 436, 482 (1953)
16. Essigke, G. und G. Heuchel: *Zschr. Kinderhk.* 77, 271 (1955)
17. Führ, J., Kaczmarczyk, J. und Krüttgen, C.D.: *Klin. Wschr.* 33, 729 (1955)
18. Gayer, J. und J. Kramer: *Klin. Wschr.* 35, 626 (1957)
19. Hand, G.: *Die Medizinische II*, 953 (1953)
20. Heidelmann, G., H. Krosch und H. Walter: *Ärztl. Forsch.* 10, 8, I/381 (1956)
21. Heidelmann, G., J. Huth und E. Koch: *Zschr. Rheumaforsch.* 15, 7/8, 207 (1956)
22. Heidelmann, G. und E. Koch: *Zschr. ges. Inn. Med.* 12, 23, 1078, (1957)
23. Hosemann, H.: *Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen.* Stuttgart: Thieme (1949)
24. Kalant, N. D.: *J. Labor. a. Clin. Med.* 35, 829 (1950)
25. Kalant, N. D. and C. S. Arthur: *J. Labor. a. Clin. Med.* 35, 836 (1950)
26. Keuth, U. und A. Neumann: *Zschr. Kinderhk.* 81, 80 (1958)
27. Kimbel, K. H.: *Klin. Wschr.* 32, 566 (1954)

28. Klauer, H.: Klin. Wschr. 30, 783 (1952)
29. Kleinschmidt, A.: Ärztl. Wschr. 1142 (1953)
30. Koller, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
Dresder/Leipzig: Steinkopff (1943)
31. Meyer, F.: Klin. Wschr. 30, 987 (1952)
32. Moeller, J. und W. Rex: Zschr. Klin. Med. 150, 103 (1952)
33. Moeller, J. und L. Abt: Klin. Wschr. 30, 340 (1952)
34. Moeller, J. und W. Welte: Zschr. Klin. Med. 153, 193 (1955)
35. Moeller, J.: Klin. Wschr. 37, 1185, (1959)
36. Nüssgens, H.: Klin. Wschr. 32, 491 (1954)
37. Nüssgens, H. und W. Fritz: Klin. Wschr. 34, 698 (1956)
38. Nüssgens, H.: Ärztl. Wschr. 14, 391 (1959)
39. Schettler, G.: Klin. Wschr. 30, 59 (1952)
40. Schettler, G., F. Dietrich, H. Dudas und R. Schubert: Dtsch. med. Wschr. 77, 705 (1952)
41. Schettler, G.: Die Medizinische 1237 (1953) II
42. Schreiter, G.: Zschr. Kinderhk. 82, 450 (1959)
43. Schreiter, G.: Zschr. ges. Inn. Med. 16, (1961)
44. Schwarting, G.: Dtsch. med. Wschr. 75, 416 (1950)
45. Uhlmann, W.: Klin. Wschr. 33, 606 (1955)
46. Uhlmann, W.: Klin. Wschr. 33, 712 (1955)
47. Wittkopf, H.: Klin. Wschr. 29, 191 (1951)

L e b e n s l a u f

Am 22. 8. 1936 wurde ich, Dietlind Uta Bartsch geb. Mildner als erstes Kind des Oberregierungsrates Werner Mildner und dessen Ehefrau Wilma, geb. Tiedemann in Breslau geboren.

Von August 1942 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Görnitz, Breslau und nach Kriegsende und der Flucht aus Schlesien in Halle/Saale. Danach besuchte ich von 1950 - 1954 die Friedrich-Engels-Oberschule in Halle/S., an der ich im Juni 1954 meine Reifeprüfung mit dem Prädikat "gut" ablegte. Im September 1954 begann ich an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mein Medizinstudium. Im Juni 1955 legte ich das Vorphysikum und im Oktober 1956 das Physikum ab. Im Februar 1959 mußte ich aus politischen Gründen die SBZ verlassen und kam über Diez/L. im April 1959 nach Bad Vilbel, wo ich am 24. April geheiratet habe. Seit Oktober 1959 wohne ich in Frankfurt/M. Im Sommersemester 1959 habe ich mein Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/M. fortgesetzt und im März 1961 mit der Medizinischen Prüfung, die ich mit dem Prädikat "gut" bestand, abgeschlossen.

Von Mai - Dezember 1961 war ich am Hygiene-Institut in Frankfurt/M. bei Herrn Prof. Herzberg als Medizinalassistentin tätig. Von Januar - Mai 1962 habe ich meine Medizinalassistententätigkeit auf dem Gebiet der Chirurgie am Bürgerhospital in Frankfurt/M. bei Frau Priv.-Doz. Dr. Mahler absolviert. Seit dem 1. Mai 1962 bin ich an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt/M. bei Herrn Prof. Hoff als Medizinalassistentin tätig.

